

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teprotumumab (TEPEZZA®)

Amgen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 16 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 16 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 17 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 18 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 18 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 17 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 17 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Durch β -Arrestin 1 vermittelte TSHR-/IGF-1R-Co-Aktivierung..... | 13 |
| Abbildung 2-2: Signalwege des TSHR und IGF-1R, die Hyaluronsäureproduktion und Adipogenese regulieren, sowie die Rolle der FOXOs. | 14 |
| Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Teprotumumab..... | 16 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|--------------------------------|--|
| Akt/PKB | Proteinkinase B |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CREB | cAMP Response Element-Binding Protein |
| DON | Dysthyreote Optikusneuropathie |
| EO | endokrine Orbitopathie |
| ERK | Extracellular Signal-Regulated Kinase |
| 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. |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FOXOs | Forkhead-Box-O-Proteine |
| 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 |
| GPCR | G-Protein-Coupled Receptor |
| GRK | G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase |
| HAS | Hyaluronan-Synthase |
| Ig | Immunglobulin |
| IGF | Insulin-like Growth Factor |
| IGF-1 | Insulin-like Growth Factor 1 |
| IGF-1R | Insulin-like Growth Factor 1 Receptor |
| IL | Interleukin |
| MAPK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase |

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

| Abkürzung | Bedeutung |
|---------------------------|---|
| MEK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase |
| mg | Milligramm |
| MHC | Major Histocompatibility Complex |
| mRNA | messenger Ribonucleic Acid |
| mTOR | mechanistisches Target von Rapamycin |
| PDGF | Platelet-Derived Growth Factor |
| PD-L1 | Programmed Death-Ligand 1 |
| PI3K | Phosphatidylinositol-3-Kinase |
| PIP3 | Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat |
| PKA | Proteinkinase A |
| PKC | Proteinkinase C |
| PLC | Phospholipase C |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Raf | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma |
| Ras | Rat sarcoma |
| ROS | Reactive Oxygen Species |
| RTK | Rezeptor-Tyrosinkinase |
| Thy | Thymus-Zellantigen |
| TNF | Tumor Necrosis Factor |
| TRAKs | Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor-Autoantikörper |
| TSH | Thyreoidea-stimulierendes Hormon |
| TSHR | Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor |
| VerfO | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses |
| 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 |
| z. B. | zum Beispiel |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---------------------|
| Wirkstoff: | Teprotumumab |
| Handelsname: | TEPEZZA® |
| ATC-Code: | L04AG13 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| PZN | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|-------------------------|-------------------|----------------------|
| 19694005 | EU/1/25/1941/001 | 500 mg | 1 Durchstechflasche |
| EU: Europäische Union; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die endokrine Orbitopathie (EO), auch endokrine Ophthalmopathie oder Graves-Orbitopathie genannt, ist eine Autoimmunerkrankung, die hauptsächlich das Orbitalgewebe betrifft und häufig mit Morbus Basedow assoziiert ist. Seltener tritt die Erkrankung auch bei Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) oder normaler

Schilddrüsenfunktion (Euthyreose) auf (1). 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 extraokulären Augenmuskeln und des orbitalen Bindegewebes, dominieren. Betroffene bleiben weiterhin stark symptomatisch und leiden an den strukturellen und funktionellen Einschränkungen (2–4).

Im akuten Krankheitsstadium spielen autoimmune und entzündliche Mechanismen eine zentrale Rolle. Neben einer Entzündungsreaktion kommt es zur Expansion des Orbitaweichteilgewebes, einschließlich der Produktion von Glykosaminoglykanen (1, 5, 6). Symptome wie Augenschmerzen, Augenmuskelödeme, Augenlidschwellung, Lidretraktion, Chemosis, Proptosis (Exophthalmus) und periokulare Beschwerden sind besonders ausgeprägt. Weitere Symptome umfassen Trockenheit der Augen, Photophobie, Fremdkörpergefühl sowie Strabismus, Diplopie und eine eingeschränkte Augenbeweglichkeit. Außerdem kann es zu Hornhautexposition und verminderter Sehschärfe oder Sehverlust durch korneale Ulzerationen oder dysthyreote Optikusneuropathie (DON) kommen (6–8).

Das chronische Krankheitsstadium der EO ist primär durch das Auftreten von Fibrosen und reduzierter Entzündungsaktivität gekennzeichnet. Viele Symptome wie Proptosis, Diplopie sowie okuläre Beschwerden können aufgrund von Fibrosen und dauerhaften Gewebeveränderungen bestehen bleiben (5, 6). Im chronischen Krankheitsstadium bleiben Patientinnen und Patienten daher weiterhin stark symptomatisch (4, 9–11).

Die Symptome der EO werden durch eine Autoimmunreaktion verursacht, die zu einer übermäßigen Aktivierung orbitaler Fibroblasten führt und eine Entzündungsreaktion sowie Gewebeexpansion des Orbitalgewebes verursacht (12–14). Von entscheidender Bedeutung ist dabei eine durch Thyreotropinrezeptor (Thyreoida-stimulierender Hormon-Rezeptor, TSHR)-Autoantikörper (TRAKs) vermittelte dysregulierte Signalübertragung des TSHR sowie die Co-Aktivierung (Crosstalk) des Insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1-Rezeptors (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor, IGF-1R) (12, 13). Beide Rezeptoren bilden an der Membran orbitaler Fibroblasten einen funktionellen Signalkomplex, dessen Aktivierung pathologische Signalwege einleitet (14–16). Teprotumumab blockiert den IGF-1R und verhindert dadurch die Co-Aktivierung der Rezeptoren und die daraus resultierenden pathologischen Signalkaskaden (14, 15, 17). Teprotumumab wird als intravenöse Infusion angewendet (18).

Fibrozyten und Fibroblasten als Haupteffektorzellen der pathologischen Entzündungs- und Wachstumsprozesse innerhalb der Orbita

Die Symptomatik der EO wird durch 4 primäre pathologische Vorgänge bestimmt, die sich innerhalb des Orbitaweichteilgewebes vollziehen und dort von orbitalen Fibroblasten vermittelt werden (19):

[1] Infiltration der Orbita durch Immunzellen und Auslösen einer Entzündungsreaktion,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [2] Expansion des retrobulbären Weichteilgewebes durch erhöhte Produktion und Sekretion hydrophiler Glykosaminoglykane (vor allem Hyaluronsäure) durch orbitale Fibroblasten,
- [3] Weichteilgewebeexpansion durch Vermehrung und Differenzierung orbitaler Fibroblasten in Fettvorläuferzellen und Fettzellen sowie
- [4] Differenzierung orbitaler Fibroblasten in Myofibroblastenvorläuferzellen und Myofibroblasten, was zu Gewebeexpansion und erhöhter Ablagerung extrazellulärer Matrix sowie letztlich zu Gewebefibrose führt.

Orbitale Fibroblasten lassen sich in 2 Subklassen unterteilen: [1] Residente Cluster of Differentiation (CD) 34-negative orbitale Fibroblasten und [2] aus dem Knochenmark eingewanderte CD34-positive Vorläuferzellen der Monozytenlinien, sogenannte Fibrozyten, die sich innerhalb der Orbita weiter in CD34-positive Fibroblasten differenzieren. Bei Patientinnen und Patienten mit EO sind CD34-positive Fibrozyten innerhalb der Orbita in erhöhter Anzahl nachweisbar und koexistieren mit CD34-negativen orbitalen Fibroblasten in einem Verhältnis von etwa 1 : 1 (13, 19). Zusätzlich lassen sich orbitale Fibroblasten weiter in verschiedene Unterklassen, wie z. B. Thymus-Zellantigen (Thy) 1-negative oder Thy1-positive orbitale Fibroblasten, abhängig davon, ob das CD90-Glykoprotein auf der Membranoberfläche exprimiert ist, unterteilen. Es konnte gezeigt werden, dass Thy1-negative Fibroblasten sich in Gegenwart von Stimuli vermehrt in Adipozyten differenzieren, wohingegen Thy1-positive Fibroblasten zur Differenzierung in Myofibroblasten neigen (13, 19). Orbitale Fibroblasten reagieren auf proinflammatorische Stimuli, Wachstumsfaktoren, CD40-CD40L-Interaktionen mit Immunzellen (insbesondere CD4-positive T-Zellen) sowie auf die durch TRAK vermittelte Co-Aktivierung von TSHR und IGF-1R.

Dies führt zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, verstärkter Zellproliferation und Zellexpansion sowie zur Differenzierung in Adipozyten und Myofibroblasten, was wiederum eine Verstärkung der Entzündungsreaktion und eine Remodellierung des Orbitalgewebes zur Folge hat (19). Die pathogenetischen Auslöser und Prozesse, die zur Entzündungsreaktion im Orbitalgewebe führen, sind vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Unabhängig von der Aktivierung des TSHR-/IGF-1R-Signalkomplexes durch TRAKs können genetische Veranlagungen und Umwelteinflüsse wie Rauchen oxidativen Stress auslösen. Dies kann zur Überproduktion reaktiver Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species, ROS) in orbitalen Fibroblasten und zu einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine durch orbitale Fibroblasten sowie zur vermehrten Infiltration und Aktivierung weiterer Immunzellen führen (19).

Aktivierte Immunzellen wie T-Zellen und Makrophagen können weitere proinflammatorische Zytokine (z. B. Interleukin (IL)-1 β , Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor, TNF), IL-2) und Wachstumsfaktoren (z. B. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)) ausschütten oder direkt mit orbitalen Fibroblasten über CD40-CD40L-Interaktionen interagieren, was die Zellteilung und die Produktion proinflammatorischer Zytokine durch orbitale Fibroblasten stimuliert und die Entzündungsreaktion weiter verstärkt (19–21). Auch die Produktion von Glykosaminoglykanen, insbesondere Hyaluronsäure, durch orbitale Fibroblasten kann durch

Zytokine gefördert werden und zur Gewebeexpansion unabhängig von einer TSHR/IGF-1R getriebenen Stimulation beitragen (19). Fibrozyten besitzen zudem ausgeprägte antigenpräsentierende Eigenschaften und können durch die Präsentation thyroïdaler Antigene eine Autoantikörperproduktion gegen Schilddrüsenbestandteile fördern (19, 21).

Neben den TSHR/IGF-1R unabhängigen pathophysiologischen Vorgängen spielt die Aktivierung des TSHR-/IGF-1R-Signalkomplexes durch TRAKs die bedeutendste Rolle bei der Entstehung der Erkrankung. Der TSHR und der IGF-1R sind auf orbitalen Fibroblasten und Fibrozyten überexprimiert (14). Die Aktivierung des Rezeptorkomplexes durch TRAKs führt zu einer gesteigerten Produktion proinflammatorischer Zytokine, darunter IL-1 β , IL-6 und TNF- α , zum anderen werden hierdurch die zentralen Signalwege, die zur Differenzierung der orbitalen Fibroblasten in Fett- und Muskelgewebe und zur Gewebeexpansion beitragen, aktiviert (19, 21–24).

Die Rolle des TSHR und seiner Signalwege bei der Entstehung der EO

Der TSHR ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (G-Protein-Coupled Receptor, GPCR), der auf verschiedenen Zelltypen, einschließlich orbitaler Fibroblasten, vorkommt (20). Während der TSHR unter physiologischen Bedingungen auf orbitalen Fibroblasten kaum exprimiert wird, weisen Patientinnen und Patienten mit EO höhere Expressionslevel des Rezeptors auf diesen Zellen auf (14). Durch die Bindung von TSH oder TRAKs aktiviert der Rezeptor verschiedene Signalwege, die Zellfunktionen wie die Hyaluronsäureproduktion, Zellproliferation und Differenzierung regulieren (17, 25). Zu den TRAKs zählen stimulierende Antikörper, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der EO spielen. Die Konzentration der stimulierenden TRAKs korreliert in der Regel gut mit dem Schweregrad und der Aktivität der EO, und TRAKs können bei den meisten Patientinnen und Patienten mit EO, einschließlich euthyreoter Patientinnen und Patienten, nachgewiesen werden (12, 17, 26).

Der cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP)/Proteinkinase A (PKA)-Signalweg spielt eine zentrale Rolle bei der Hyaluronsäureproduktion und der Orbitalgewebeexpansion. Nach Aktivierung des TSHR durch TRAKs wird die Adenylylcyclase stimuliert und führt zur Erhöhung des cAMP-Spiegels. Der erhöhte cAMP-Spiegel aktiviert die PKA, die über das cAMP Response Element-Binding Protein (CREB) die Expression der Hyaluronan-Synthase (HAS) Enzyme 1 und 2 induziert, die die Hyaluronsäureproduktion katalysieren (20). Durch die gesteigerte Produktion und Ausschüttung von Hyaluronsäure in den extrazellulären retroorbitalen Raum expandiert das Gewebe in der Orbita (17, 20).

Der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Proteinkinase B (Akt/PKB)-Signalweg wird ebenfalls durch die Aktivierung des TSHR initiiert. Über die Phospholipase C (PLC) und die nachfolgende Aktivierung von PI3K und Akt/PKB werden CREB und weitere Transkriptionsfaktoren aktiviert (17). Dieser Signalweg fördert das Überleben, die Proliferation sowie die Differenzierung orbitaler Fibroblasten, insbesondere in Adipozyten, was zur Adipogenese im Orbitalgewebe beiträgt (17, 20).

Der Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalweg wird ebenfalls durch TRAKs über den TSHR stimuliert und aktiviert die extrazelluläre regulierte Kinase (Extracellular Signal-

Regulated Kinase, ERK) über eine Signalkaskade, die Diacylglycerin, Proteinkinase C (PKC), Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Raf) und Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (MEK) umfasst (17). ERK reguliert das Zellwachstum und die Zellproliferation, wodurch auch dieser Signalweg an der Gewebeexpansion beteiligt ist (17). Außerdem spielt der Signalweg durch Wechselwirkungen mit anderen Signalwegen und durch die Interaktion der Fibroblasten mit Immunzellen eine Rolle bei den entzündlichen Prozessen der EO (17, 27, 28).

Unter physiologischen Bedingungen sind die Signalwege des TSHR durch Desensibilisierungsmechanismen wie das G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen (GRK)/ β -Arrestin-System streng reguliert, um eine Überstimulation zu vermeiden (17, 20). Wird diese Regulation bei Patientinnen und Patienten mit EO durch die hohe Konzentration an stimulierenden TRAKs gestört, kommt es zu einer übermäßigen Aktivierung des Rezeptors und der oben beschriebenen nachgeschalteten (Downstream) Signalwege, was wiederum zu einem Großteil der zuvor beschriebenen pathologischen Veränderungen wie Gewebeexpansion und Entzündungen führt (17, 20).

Die Rolle des IGF-1R und seiner Signalwege bei der Entstehung der EO

Der IGF-1R ist eine Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK), die durch die Bindung des insulinähnlichen Wachstumsfaktors (Insulin-like Growth Factor, IGF)-1, IGF-2 sowie Insulin (mit geringerer Affinität) aktiviert wird. Er steuert mehrere Signalwege, die an der Regulation von Zellwachstum, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellüberleben beteiligt sind (20, 21). Neben den genannten Liganden wird in der Literatur die Existenz von Autoantikörpern diskutiert, die den IGF-1R direkt aktivieren könnten. Obwohl einige Studien solche Autoantikörper nachgewiesen haben, bleibt ihre Rolle bei der Entstehung der Erkrankung umstritten, da andere Studien ihre Existenz nicht bestätigen konnten (13, 14, 29). Unabhängig davon zeigen Studien, dass der IGF-1R und seine nachgeschalteten Signalwege eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der EO spielen (14, 17, 30). Bei Patientinnen und Patienten mit EO ist der IGF-1R auf orbitalen Fibroblasten und Fibrozyten sowie T- und B-Zellen sowohl im akuten als auch chronischen Krankheitsstadium überexprimiert (12, 14, 19, 20).

Zu den durch den IGF-1R aktivierten Signalwegen zählen der PI3K/Akt/mechanistische Target von Rapamycin (mTOR)-Signalweg und der MAPK/ERK-Signalweg (Abbildung 2-1; 17, 19, 20). Der PI3K/Akt/mTOR-Signalweg aktiviert PI3K, welches Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) erzeugt und Akt/PKB aktiviert. Akt/PKB phosphoryliert unter anderem das mTOR, das eine Rolle beim Zellwachstum, der Zelldifferenzierung und der Zellproliferation spielt sowie die Apoptose hemmt (6, 17, 20). Der PI3K/Akt/mTOR-Signalweg trägt auch zur verstärkten Hyaluronsäureproduktion bei, insbesondere durch die Aktivierung von HAS2 (19). Durch die Überaktivierung des IGF-1R bei Patientinnen und Patienten mit EO fördert der Signalweg die Proliferation und Differenzierung orbitaler Fibroblasten in Adipozyten und führt zur vermehrten Adipogenese im orbitalen Gewebe. Dies sowie die erhöhte Hyaluronsäureproduktion tragen zur Gewebeexpansion bei (19–21).

Der MAPK-Signalweg aktiviert kanonisch über IGF-1R die Signalkaskade von Rat sarcoma (Ras), Raf, MEK und ERK und reguliert Zellüberleben, Zellproliferation und

Zelldifferenzierung (21). β -Arrestin spielt dabei eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung (17, 20, 21). Neben diesem kanonischen Signalweg kann der MAPK-Signalweg nicht-kanonisch über das GRK/ β -Arrestin-System und G-Proteine, insbesondere heterotrimere G-Proteine (α , β , γ), aktiviert werden (17). Bei Patientinnen und Patienten mit EO ist die β -Arrestin-vermittelte MAPK/ERK-Aktivierung überstimuliert, was zu anhaltender Proliferation orbitaler Fibroblasten und einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und somit zu entzündlichen Prozessen führt (17, 20, 31).

TSHR/IGF-1R-Co-Aktivierung: Schlüsselmechanismus der pathologischen Prozesse bei EO

Die Co-Aktivierung von TSHR und IGF-1R ist der zentrale Mechanismus, der die pathologischen Prozesse auslöst, die zur EO-Symptomatik führen. Die genaue Interaktion dieser Co-Aktivierung ist jedoch noch nicht vollständig erforscht (14, 17, 20). Vermittelt wird die Co-Aktivierung durch β -Arrestin 1, das als Gerüstprotein fungiert und beide Rezeptoren physisch zusammenbringt, wodurch die Bildung eines Rezeptorsignalkomplexes ermöglicht wird (17, 19, 32). Innerhalb dieses Rezeptorsignalkomplexes werden die Rezeptorsignalwege des TSHR und IGF-1R, die wie oben beschrieben eine zentrale Rolle in der Pathogenese der EO spielen, co-aktiviert und synergistisch verstärkt (19, 29). Die Aktivierung des TSHR durch TRAKs kann somit zwei Signalwege in Gang setzen: einen IGF-1R-unabhängigen Signalweg (cAMP/PKA-Signalweg) und den PI3K/Akt/mTOR-Signalweg, der sowohl direkt durch den IGF-1R als auch durch die Co-Aktivierung des TSHR aktiviert werden kann. Er fördert die Hyaluronsäureproduktion und die Proliferation und Differenzierung orbitaler Fibroblasten vor allem zu Adipozyten und Myofibroblasten, was zu den charakteristischen Gewebeveränderungen der EO beiträgt (Abbildung 2-1; 15, 19, 33). Auch der MAPK-Signalweg wird synergistisch durch die Co-Aktivierung beider Rezeptoren in den orbitalen Fibroblasten aktiviert (17, 29). Es wurde gezeigt, dass eine Hemmung der MAPK-Kaskade die Hyaluronsäureproduktion der orbitalen Fibroblasten reduziert (29).

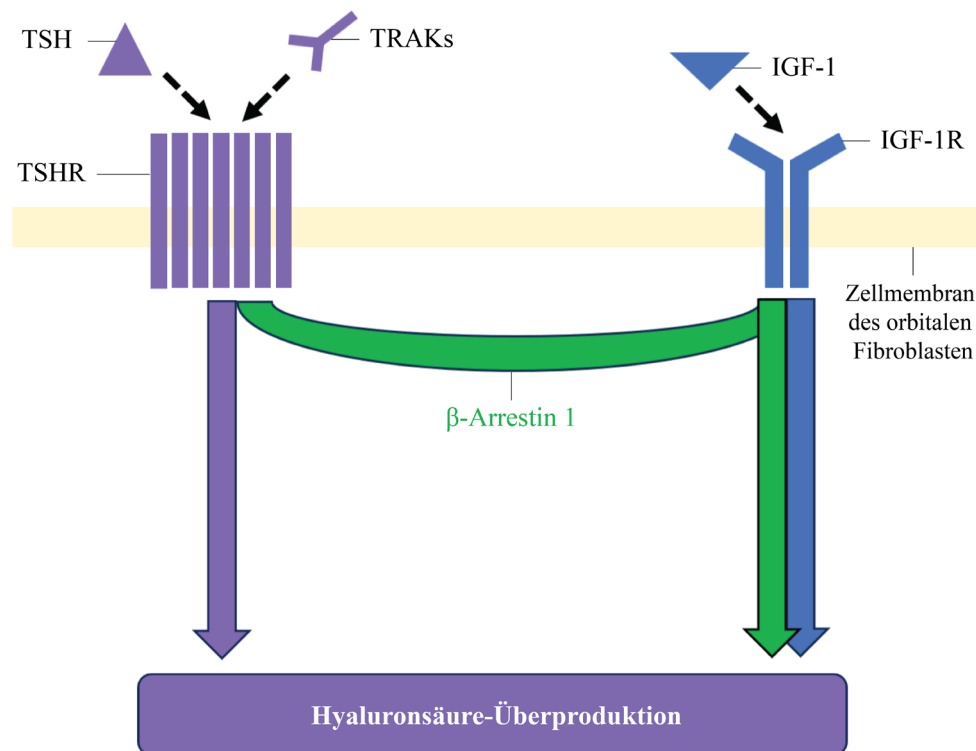


Abbildung 2-1: Durch β -Arrestin 1 vermittelte TSHR-/IGF-1R-Co-Aktivierung.

Abkürzungen: IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; IGF-1-R: Insulin-like Growth Factor 1 Receptor; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon; TSHR: Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor.

Quelle: Eigene Darstellung nach Lee und Kahaly (19) (modifiziert).

Neben β -Arrestin 1 spielen die Forkhead-Box-O-Proteine (FOXOs) eine zentrale Rolle bei der Co-Aktivierung beider Signalwege im Rezeptorsignalkomplex (19). Die FOXOs werden innerhalb der PI3K-Signalkaskade über Akt reguliert. Unter physiologischen Bedingungen wirken die FOXOs als Repressoren der Adipogenese und der durch den TSHR über den cAMP/PKA-Signalweg stimulierten Hyaluronsäureproduktion und verhindern so eine übermäßige Gewebeexpansion (19, 20). Die Aktivierung des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs, der sowohl vom IGF-1R direkt als auch vom TSHR (wahrscheinlich indirekt durch die Rezeptor Co-Aktivierung) aktiviert wird, hemmt jedoch die Funktion der FOXOs, indem Akt die FOXOs phosphoryliert (19, 20). Infolge dieser Hemmung entfällt die repressive Wirkung der FOXOs, wodurch sowohl die Adipogenese als auch die Hyaluronsäureproduktion unkontrolliert ablaufen und so die für die EO charakteristische Gewebeexpansion bewirken können (Abbildung 2-2; 19).

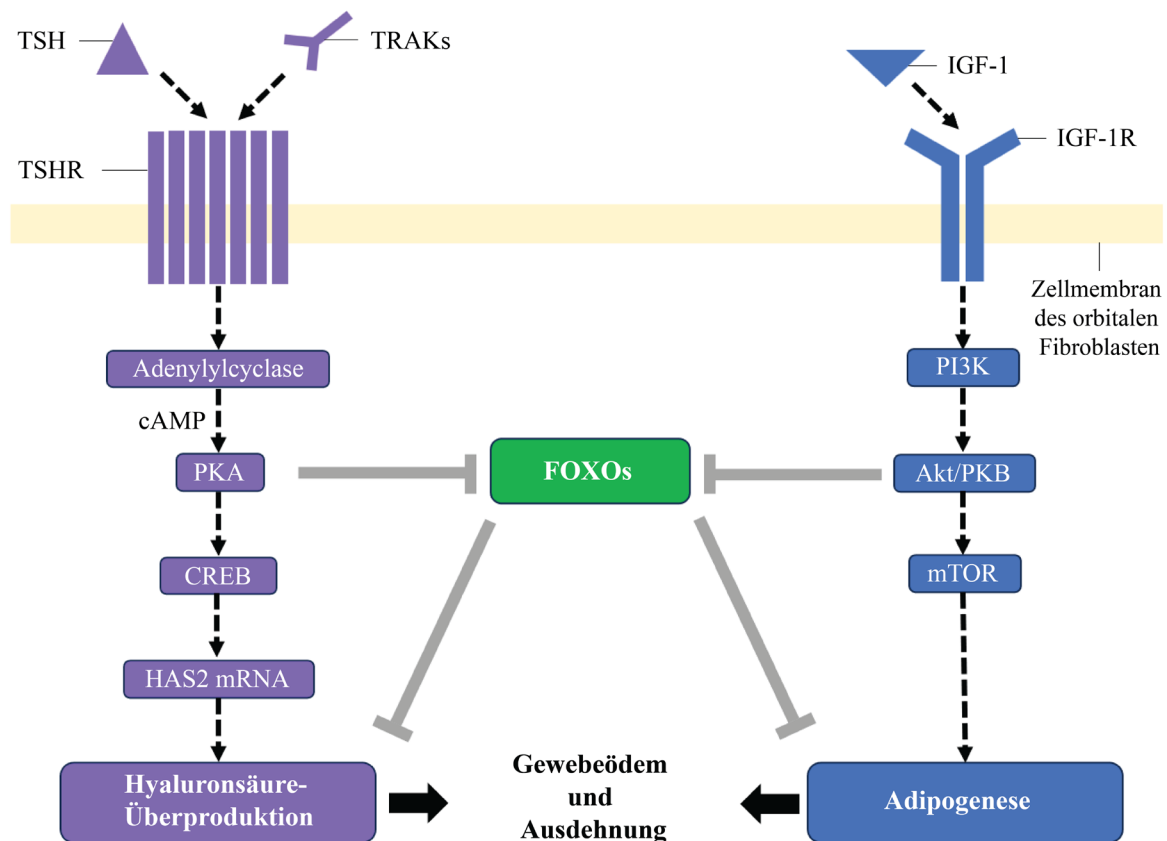


Abbildung 2-2: Signalwege des TSHR und IGF-1R, die Hyaluronsäureproduktion und Adipogenese regulieren, sowie die Rolle der FOXOs.

Abkürzungen: Akt/PKB: Proteinkinase B; cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat; CREB: cAMP Response Element-Binding Protein; FOXOs: Forkhead-Box-O-Proteine; HAS: Hyaluronan-Synthase; IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; IGF-1-R: Insulin-like Growth Factor 1 Receptor; mTOR: mechanistisches Target von Rapamycin; mRNA: messenger Ribonucleic Acid; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; PKA: Proteinkinase A; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon ; TSHR: Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor.

Quelle: Eigene Darstellung nach Lee und Kahaly (19) (modifiziert).

Wirkmechanismus von Teprotumumab

Teprotumumab (TEPEZZA[®]) ist der weltweit erste Wirkstoff, der gezielt für die zielgerichtete Behandlung der mittelschweren bis schweren EO entwickelt und erstmals am 21. Januar 2020 von der Food and Drug Administration (FDA) sowie am 19. Juni 2025 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde (34, 35). Es handelt sich um einen vollständig rekombinanten humanen Immunglobulin (Ig) G1 monoklonalen Antikörper, der als IGF-1R-Antagonist wirkt (12, 14, 16).

Nach der Bindung von Teprotumumab an den IGF-1R wird die Endozytose des Rezeptors induziert (10, 14). Es wird angenommen, dass dadurch nicht nur die postrezeptorische Signalübertragung des IGF-1R, sondern auch die Rezeptorinteraktion mit dem TSHR und die gegenseitige Co-Aktivierung unterbrochen wird (Abbildung 2-3; 15, 17). Die Blockierung des IGF-1R hemmt so die Akt/PKB-Phosphorylierung, die sowohl direkt durch den IGF-1R als

auch über die TRAK-induzierte Co-Aktivierung beider Rezeptoren aktiviert werden kann (10). Dies führt zu einer Reduktion der Hyaluronsäureproduktion in orbitalen Fibroblasten, was zu einer verminderten intraorbitalen Hyaluronsäureakkumulation und reduziertem Gewebeödem führt (10, 26, 30).

Zudem wird durch die Hemmung der Akt-Phosphorylierung auch die über diesen Signalweg vermittelte Adipogenese gehemmt, was die damit verbundene Gewebeexpansion reduziert (10, 14). Diese Reduktion könnte zusätzlich auf die Apoptose von orbitalen Fibroblasten und Adipozyten zurückgeführt werden, die ebenfalls durch eine Hemmung des Akt-Signalweges ausgelöst wird (12, 19). Diese Reduktion ist unter anderem auf die durch IGF-1R-Inhibition induzierte extrinsische Apoptose in orbitalen Fibroblasten und Adipozyten zurückzuführen, wodurch entzündungsbedingte und proliferative Prozesse gehemmt werden (24).

Darüber hinaus zeigten In-vitro-Studien, dass Teprotumumab die durch TSH vermittelte Zytokinproduktion reduziert und somit die Entzündungsreaktion abschwächt (10, 16). Zudem zeigte sich, dass die Behandlung mit Teprotumumab eine dramatische Reduktion der Oberflächenpräsenz von CD80, CD86, Programmed Death-Ligand 1 (PD-L 1) und Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC)-Klasse-II auf zirkulierenden Fibrozyten bewirkt, was zu einer verminderten Aktivierung entzündungsfördernder T-Zellen durch antigenpräsentierenden Zellen wie Fibrozyten führt (12). Gleichzeitig wurde gezeigt, dass sich die Anzahl von IL-17A- und Interferon γ -exprimierenden T-Zellen reduzierte, was wahrscheinlich auf eine Wirkung von Teprotumumab auf die Gen-Transkription und die Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid, mRNA)-Stabilität in diesen Zellen zurückzuführen ist (12). Dies deutet darauf hin, dass Teprotumumab nicht nur die entzündlichen Prozesse im orbitalen Gewebe hemmt, sondern auch direkt die Aktivierung von T-Zellen beeinflusst, die durch antigenpräsentierende Zellen wie Fibrozyten vermittelt wird und so die Immunaktivität reguliert.

Sowohl der Rückgang der Entzündung als auch die Hemmung der Hyaluronsäureproduktion und Adipogenese verringern die Schwellung des orbitalen Gewebes (10, 16). In klinischen Studien zu Teprotumumab konnte eine signifikante Verbesserung der Proptosis und der Diplopie beobachtet werden (5, 36). Darüber hinaus wurde unter Teprotumumab die Muskelgewebeexpansion in der Orbita reduziert, was mit einer Verringerung des Muskelvolumens einhergeht und dadurch ebenfalls eine Reduktion der Proptosis und der Diplopie bewirkt (8, 14, 37). Dieser Effekt wird durch die Hemmung des IGF-1R-Signalwegs vermittelt, wodurch die extrinsische Apoptose in orbitalen Fibroblasten und Myofibroblasten induziert wird, was somit zur Verringerung des extraokularen Muskelvolumens führt (24). Damit ist Teprotumumab den bisher primär in der Therapie der mittelschweren bis schweren EO eingesetzten Glukokortikoiden überlegen, da diese schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen können, nicht zielgerichtet auf die molekularen pathologischen Ursachen wirken und nur begrenzte krankheitsmodifizierende Effekte besitzen. Ihre Wirkung beschränkt sich hauptsächlich auf die Reduktion entzündlicher Symptome und weniger auf die Remodellierung von Manifestationen wie Proptosis und Diplopie, die aus den beschriebenen gewebeexpansiven Prozessen hervorgehen (12, 38–42).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Da neuere Erkenntnisse darauf hinweisen, dass die Überexpression des IGF-1R auch im chronischen Krankheitsstadium der EO bestehen bleibt und fortlaufende Gewebeeränderungen verursacht, kann eine Hemmung des IGF-1R durch Teprotumumab auch diese fortlaufenden pathologischen Prozesse des chronischen Krankheitsstadiums beeinflussen (5, 6). Es wurde gezeigt, dass Teprotumumab bei Patientinnen und Patienten mit EO selbst nach Jahren klinischer Stabilität zu einer Reduktion der Proptosis sowie des Fett- und Muskelvolumens führte (5, 6, 37, 43). Teprotumumab stellt somit eine vielversprechende Therapieoption sowohl für Patientinnen und Patienten mit akuten als auch chronischen EO-Symptomen dar.

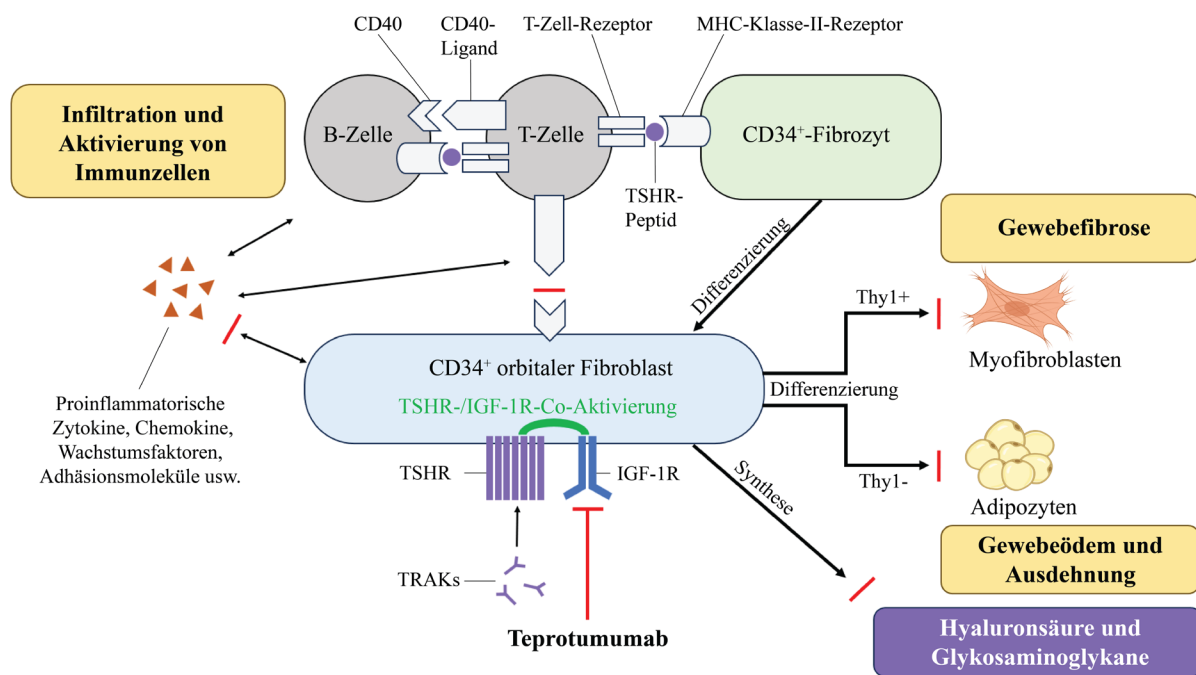


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Teprotumumab.

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; IGF-1R: Insulin-like Growth Factor 1 Receptor; MHC: Major Histocompatibility Complex; Thy: Thymus-Zellantigen; TSHR: Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor.

Quelle: Eigene Darstellung nach Lee und Kahaly (19) (modifiziert).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|---------------------------|--------------------------------------|--|
| TEPEZZA wird zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie bei Erwachsenen angewendet. | Nein | 19.06.2025 | A, B |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation von Teprotumumab (TEPEZZA[®]) (18).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Keine weiteren Anwendungsgebiete | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Teprotumumab (Abschnitt 2.1) erfolgte auf Basis der Fachinformation sowie einer orientierenden Literaturrecherche für entsprechende Reviews und Originalarbeiten.

Informationen zum Anwendungsgebiet von Teprotumumab (Abschnitt 2.2) beruhen auf der Fachinformation von Teprotumumab (TEPEZZA[®]) (18).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11 (615993): 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615993>.
2. Yu CY, Ford RL, Wester ST, Shriver EM. Update on thyroid eye disease: Regional variations in prevalence, diagnosis, and management. *Indian J Ophthalmol*. 2022; 70 (7): 2335–45. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3217_21.
3. Ugradar S, Shi L, Wang Y, et al. Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. *Eye (Lond)*. 2021; 35 (9): 2607–12. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01297-w>.
4. Cockerham KP, Padnick-Silver L, Stuertz N, et al. Quality of Life in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2021; 10 (4): 975–87. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00385-8>.
5. Douglas RS, Couch S, Wester ST, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109 (1): 25–35. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad637>.

6. Ugradar S, Kang J, Kossler AL, et al. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye (Lond)*. 2022; 36 (8): 1553–9. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01593-z>.
7. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022; 292 (5): 692–716. <https://doi.org/10.1111/joim.13524>.
8. Jiayun Men C, Kossler AL. Advances in the Medical Treatment of Thyroid Eye Disease: Current and Emerging Therapies. *touchREVIEWS in Ophthalmology*. 2024; 18 (1): 1–8.
9. Sabini E, Leo M, Mazzi B, et al. Does Graves' Orbitopathy Ever Disappear? Answers to an Old Question. *Eur Thyroid J*. 2017; 6 (5): 263–70. <https://doi.org/10.1159/000477803>.
10. Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15 (k. A.): 1305–18. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S193018>.
11. Wang Y, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M, et al. Inflammatory and Noninflammatory Thyroid Eye Disease: Comparison of Disease Signs, Symptoms, and Quality of Life in Patients in the United States. *Endocr Pract*. 2022; 28 (9): 842–6. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.06.003>.
12. Smith TJ. Understanding Pathogenesis Intersects With Effective Treatment for Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (Suppl 1): S13-S26. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac328>.
13. Smith TJ. TSHR-IGF-IR complex drives orbital fibroblast misbehavior in thyroid eye disease. *Co-endocrinology*. 2024; 31 (5): 177–83.
14. Ugradar S, Malkhasyan E, Douglas RS. Teprotumumab for the treatment of Thyroid eye disease. *Endocr Rev*. 2024; 00 (k. A.): 1–15. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae018>.
15. Krieger CC, Sui X, Kahaly GJ, et al. Inhibition of TSH/IGF-1 Receptor Crosstalk by Teprotumumab as a Treatment Modality of Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (4): e1653-e1660. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab824>.
16. Scarabosio A, Surico PL, Singh RB, et al. Thyroid Eye Disease: Advancements in Orbital and Ocular Pathology Management. *J Pers Med*. 2024; 14 (7): 776. <https://doi.org/10.3390/jpm14070776>.
17. Girnita L, Smith TJ, Janssen JAMJL. It Takes Two to Tango: IGF-I and TSH Receptors in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (Suppl_1): S1-S12. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac045>.
18. Amgen. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS TEPEZZA® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025336/tepezza-r-500-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
19. Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023; 37 (2): 101620. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101620>.
20. Cui X, Wang F, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*. 2023; 14 (k. A.): 1062045. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1062045>.

21. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2019; 40 (1): 236–67. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00066>.
22. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362 (8): 726–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905750>.
23. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol.* 2008; 181 (6): 4397–405. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.4397>.
24. Morshed SA, Ma R, Latif R, Davies TF. Mechanisms in Graves Eye Disease: Apoptosis as the End Point of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Inhibition. *Thyroid.* 2022; 32 (4): 429–39. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0176>.
25. Moledina M, Damato EM, Lee V. The changing landscape of thyroid eye disease: current clinical advances and future outlook. *Eye (Lond).* 2024; 38 (8): 1425–37. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-02967-9>.
26. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond).* 2019; 33 (2): 183–90. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0321-y>.
27. Shu X, Shao Y, Chen Y, et al. Immune checkpoints: new insights into the pathogenesis of thyroid eye disease. *Front Immunol.* 2024; 15 : 1392956. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1392956>.
28. Kulbay M, Tanya SM, Tuli N, et al. A Comprehensive Review of Thyroid Eye Disease Pathogenesis: From Immune Dysregulations to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms252111628>.
29. Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. Is There Evidence for IGF1R-Stimulating Abs in Graves' Orbitopathy Pathogenesis? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (18): 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms21186561>.
30. Neumann S, Krieger CC, Gershengorn MC. Targeting TSH and IGF-1 Receptors to Treat Thyroid Eye Disease. *Eur Thyroid J.* 2020; 9 (Suppl 1): 59–65. <https://doi.org/10.1159/000511538>.
31. Chiu H-I, Wu S-B, Tsai C-C. The Role of Fibrogenesis and Extracellular Matrix Proteins in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Int J Mol Sci.* 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25063288>.
32. Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. TSH/IGF1 receptor crosstalk: Mechanism and clinical implications. *Pharmacol Ther.* 2020; 209 (k. A.): 107502. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107502>.
33. Krause G, Eckstein A, Schülein R. Modulating TSH Receptor Signaling for Therapeutic Benefit. *Eur Thyroid J.* 2020; 9 (Suppl 1): 66–77. <https://doi.org/10.1159/000511871>.
34. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.6.2025 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "TEPEZZA - Teprotumumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2025)4090 [online]. 2025 [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166283/dec_166283_de.pdf.

35. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for thyroid eye disease [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-thyroid-eye-disease>.
36. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020; 382 (4): 341–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>.
37. Jain AP, Gellada N, Ugradar S, et al. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2022; 106 (2): 165–71. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317806>.
38. Kahaly GJ, Riedl M, König 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): 287–98. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2).
39. Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, et al. 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 Ophthalmol*. 2022; 140 (4): 328–35. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.6284>.
40. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (12): 4454–63. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2389>.
41. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi 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): G43-G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>.
42. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, 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): e220189. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0189>.
43. Ozzello DJ, Dallalzadeh LO, Liu CY. Teprotumumab for chronic thyroid eye disease. *Orbit*. 2022; 41 (5): 539–46. <https://doi.org/10.1080/01676830.2021.1933081>.