

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teprotumumab (TEPEZZA®)

Amgen GmbH

Modul 3 B

*Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer
endokriner Orbitopathie im chronischen
Krankheitsstadium*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	85

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	85
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium).....	12
Tabelle 3-2: Beurteilung der Aktivität der Erkrankung anhand CAS (Zeichen 1 bis 7) und des mCAS (Erweiterung um Zeichen 8 bis 10).....	22
Tabelle 3-3: Klassifikation der Schwere gemäß EUGOGO-Leitlinie und ATA/ETA Konsenserklärung.....	23
Tabelle 3-4: Übersicht weltweit publizierter Kennzahlen zur Inzidenz der EO	36
Tabelle 3-5: Übersicht weltweit publizierter Kennzahlen zur Prävalenz der EO	38
Tabelle 3-6: Übersicht der Anteile von Patientinnen und Patienten mit aktiver und chronischer EO.....	40
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-8: Herleitung der GKV-Zielpopulation im AWG.....	42
Tabelle 3-9: Wesentliche Änderungen der GKV-Zielpopulation im AWG in den nächsten 5 Jahren	44
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Übersicht über die einzelnen Preiskomponenten.....	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	76
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 87

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gesunde und pathologisch veränderte Orbita bei EO.....	15
Abbildung 3-2: Pathogenese der EO	17
Abbildung 3-3: Ophthalmologische Symptomatik der EO mit Proptosis (links oben), Strabismus (links unten) und Lidretraktion (rechts).	27
Abbildung 3-4: Ophthalmologische Symptomatik der EO mit Chemosis (links) und Plica Inflammation (rechts).....	28
Abbildung 3-5: Überblick über die Therapieempfehlungen der ATA/ETA- Konsenserklärung für mittelschwere bis schwere EO im chronischen Krankheitsstadium.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATA	American Thyroid Association
ATD	Antithyroid Drug
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	beziehungsweise
CAS	Clinical Activity Score
CD	Cluster of Differentiation
CT	Computertomographie
CTD	Common Technical Document
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DON	Dysthyreote Optikusneuropathie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EO	endokrine Orbitopathie
EPAR	European Public Assessment Report
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers 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	Gemeinsamer Bundesausschuss
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

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life
HLA-DRB-1	Human Leukocyte Antigen - DR isotype beta chain 1
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGF-1R	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
JMDC	Japan Medical Data Center Co.
k. A.	keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDL	Low Density Lipoprotein
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Marketing Authorisation Holder
mCAS	modified CAS
MDV	Medical Data Vision Co., Ltd
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Ereignis
N	Studiengröße
NOSPECS	No Symptoms and/or Signs, Only Signs, Soft Tissue Involvement, Proptosis, Extraocular Muscle Involvement, Corneal Involvement, Sight Loss
OCT	Optical Coherence Tomography
PRO	Patient-Reported Outcome

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Quality of Life
RAI	Radioactive Iodine
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reactive Oxygen Species
SAS	Statistical Analysis Software
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRAK	Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSHR	Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor
USA	United States of America
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
VISA	Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungswise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des 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 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Teprotumumab in der Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie (EO) im chronischen Krankheitsstadium gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beobachtendes Abwarten dargestellt (1).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 07.02.2024 statt (Beratungsanforderung 2023-B-338) (2). Für das Anwendungsgebiet (AWG) hat der G-BA gemäß Niederschrift zum Beratungsgespräch die folgenden ZVTs bestimmt (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien (Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium)

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtendes Abwarten
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte ZVT. EO: Endokrine Orbitopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: (2)		

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der festgelegten ZVT des G-BA wird für Teilpopulation B gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der Fachinformation (1) und auf der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2023-B-338) mit dem G-BA vom 07.02.2024 (2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

1. 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>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-338. [unveröffentlicht]. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG handelt es sich um Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium (1).

Die EO, auch endokrine Ophthalmopathie oder Graves-Orbitopathie genannt, ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die meist im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt. Sie betrifft das Weichteilgewebe im hinteren Teil der Augenhöhle (den Augenhintergrund) sowie die Muskeln um die Augenhöhle und ist charakterisiert durch

entzündliche Veränderungen, Gewebeumbau- und Gewebeexpansionsprozesse, die zu Funktionsstörungen führen (2, 3). Diese pathologischen Mechanismen führen zu strukturellen und funktionellen Einschränkungen, die sich unter anderem in Proptosis (Hervortreten der Augen, auch Exophthalmus genannt), Diplopie (Doppelsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiges Schließen der Augenlider) und eingeschränkter Augenmotilität manifestieren (4, 5). Diese Beeinträchtigungen sind häufig mit einer Einschränkung des Sehvermögens sowie mit Schmerzen verbunden und wirken sich somit direkt negativ auf die Alltagsfunktion aus. Zusätzlich gehen die Beeinträchtigungen häufig mit erheblichen psychischen Belastungen einher, was insgesamt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten führt (3, 6).

Der Krankheitsverlauf der EO gliedert sich in 2 Phasen: Die aktive Phase (akutes Krankheitsstadium) ist gekennzeichnet durch Entzündungen, einer 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 (6–8).

Ätiologie und Pathogenese

Die EO ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die durch eine übermäßige Aktivierung orbitaler Fibroblasten ausgelöst wird. Dies führt zu einer Entzündungsreaktion und Expansion des Orbitalgewebes (9–11). Zentral für die Pathogenese der EO ist eine durch Thyreotropinrezeptor (Thyreoid-stimulierender Hormon-Rezeptor, TSHR)-Autoantikörper (TRAKs) vermittelte dysregulierte Signalübertragung des TSHR und die Co-Aktivierung des Insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1-Rezeptors (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor, IGF-1R) (9, 10). Beide Rezeptoren bilden an der Membran der orbitalen Fibroblasten einen funktionellen Signalkomplex, der durch die Co-Aktivierung beider Rezeptoren (Crosstalk) die pathologischen Signalwege aktiviert (11–14).

Die orbitalen Fibroblasten sind die Haupteffektorzellen der pathologischen Entzündungs- und Wachstumsprozesse innerhalb der Orbita und spielen eine zentrale Rolle in der Krankheitsentwicklung (Abbildung 3-1) (2). Orbitale Fibroblasten vermitteln die 4 primären pathologischen Vorgänge der EO: 1) Infiltration der Orbita durch Immunzellen und Auslösen einer Entzündungsreaktion, 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 (2).

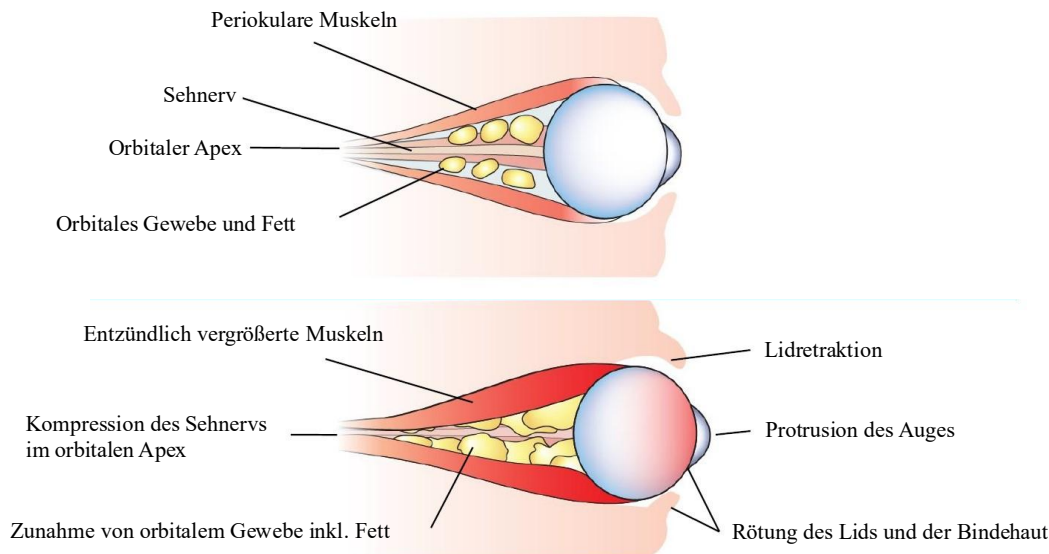


Abbildung 3-1: Gesunde und pathologisch veränderte Orbita bei EO.

EO: Endokrine Orbitopathie

Quelle: Eigene Darstellung

Die Aktivierung orbitaler Fibroblasten erfolgt durch verschiedene Faktoren, darunter proinflammatorische Stimuli, Wachstumsfaktoren und Interaktionen mit Immunzellen sowie die durch TRAKs vermittelte TSHR/IGF-1R-Co-Aktivierung. Zudem können genetische Veranlagungen und Umwelteinflüsse wie Rauchen oxidativen Stress auslösen, der zur Überproduktion von reaktiven Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species, ROS) in orbitalen Fibroblasten führt (2). Dies steigert die Zellteilung und Differenzierung orbitaler Fibroblasten sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine durch die Fibroblasten, was zur Gewebeexpansion und Entzündungsreaktion beiträgt (2, 15). Darüber hinaus stimulieren Zytokine die Produktion von Glykosaminoglykanen, insbesondere Hyaluronsäure in orbitalen Fibroblasten, was ebenfalls zur Gewebeexpansion beiträgt (2, 15–17). Fibrozyten, eine Subpopulation der orbitalen Fibroblasten, können zusätzlich durch ihre antigenpräsentierenden Eigenschaften die Autoantikörperproduktion gegen Schilddrüsenbestandteile fördern (2, 17).

Neben autoantikörperunabhängigen pathophysiologischen Vorgängen in Fibroblasten, 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 bei Patientinnen und Patienten mit EO auf orbitalen Fibroblasten überexprimiert. Beide Rezeptoren können sowohl durch Co-Aktivierung als auch unabhängig voneinander aktiviert werden, wodurch sie gemeinsam oder eigenständig pathophysiologische Signalwege auslösen können (11).

Der TSHR wird durch die Bindung von TRAKs pathologisch aktiviert. Zu den TRAKs zählen sowohl stimulierende, blockierende als auch neutrale Autoantikörper, wobei die klinische Bedeutung der neutralen Autoantikörper noch ungewiss ist (2). Die Konzentration von TRAKs und insbesondere die Konzentration von TSHR-stimulierenden Autoantikörpern korreliert in der Regel gut mit dem Schweregrad und der Aktivität der EO (2, 9, 18, 19). Die Aktivierung des TSHR löst verschiedene Signalwege aus, die Zellfunktionen wie Hyaluronsäureproduktion,

Entzündung, Zellproliferation und Zelldifferenzierung steuern (19, 20). Unter physiologischen Bedingungen sind diese Signalwege durch Desensibilisierungsmechanismen streng reguliert. Eine hohe Konzentration an stimulierenden Autoantikörpern führt jedoch bei Patientinnen und Patienten mit EO zu einer übermäßigen Aktivierung des Rezeptors, was wiederum zu einem Großteil der zuvor beschriebenen pathologischen Veränderungen wie Gewebeexpansion und Entzündungen führt (16, 19).

Der IGF-1R vermittelt Signalwege für Zellwachstum, Differenzierung und Überleben (16). Seine Aktivierung erfolgt durch den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (Insulin-like Growth Factor, IGF)-1 und IGF-2. Zudem ist seine Aktivierung durch IGF-1R-Autoantikörper Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (10, 11, 21). Unabhängig davon zeigen Studien, dass der IGF-1R und seine nachgeschalteten Signalwege eine zentrale Rolle in der Pathogenese der EO spielen (11, 19, 22). Seine Überexpression im orbitalen Gewebe fördert die Proliferation und Differenzierung orbitaler Fibroblasten in Adipozyten und trägt auch zur Proliferation und Differenzierung in Myofibroblasten bei, wodurch es zu einer vermehrten Adipogenese und Gewebefibrose im Orbitalgewebe kommt (2, 9, 11, 16).

Bei Patientinnen und Patienten mit EO führt die Bindung von TRAKs am TSHR zu einer starken Aktivierung des Signalkomplexes, den der TSHR und der IGF-1R an der Membran orbitaler Fibroblasten bilden. Dies löst eine Co-Aktivierung der TSHR- und IGF-1R getriebenen Signalwege aus und verstärkt die pathologischen Prozesse (Abbildung 3-2) (11, 16, 19). Diese synergistische Verstärkung der Rezeptorsignalwege fördert die Produktion von Hyaluronsäure und die Proliferation und Differenzierung orbitaler Fibroblasten, vor allem zu Adipozyten und Myofibroblasten, was zu den charakteristischen Gewebeveränderungen der EO beiträgt (2, 13, 23). Gleichzeitig setzt die Co-Aktivierung Mechanismen außer Kraft, die unter physiologischen Bedingungen als Repressoren wirken, um eine übermäßige Gewebeexpansion zu verhindern (2).

Zusammenfassend ist die EO durch eine komplexe Wechselwirkung zwischen der TRAK-vermittelten Co-Aktivierung des TSHR und IGF-1R und der nachgeschalteten Signalwege, der Ausschüttung und Wirkung proinflammatorischer Zytokine sowie einer Reihe weiterer genetischer und umweltbedingter Trigger-Faktoren, die maßgeblich die Intensität der Entzündungsreaktion und Gewebeexpansion beeinflussen, gekennzeichnet. Die Co-Aktivierung der Rezeptoren, stellt den zentralen Mechanismus dar, der für die pathologischen Prozesse und die Ausprägung der Symptomatik von essenzieller Bedeutung ist.

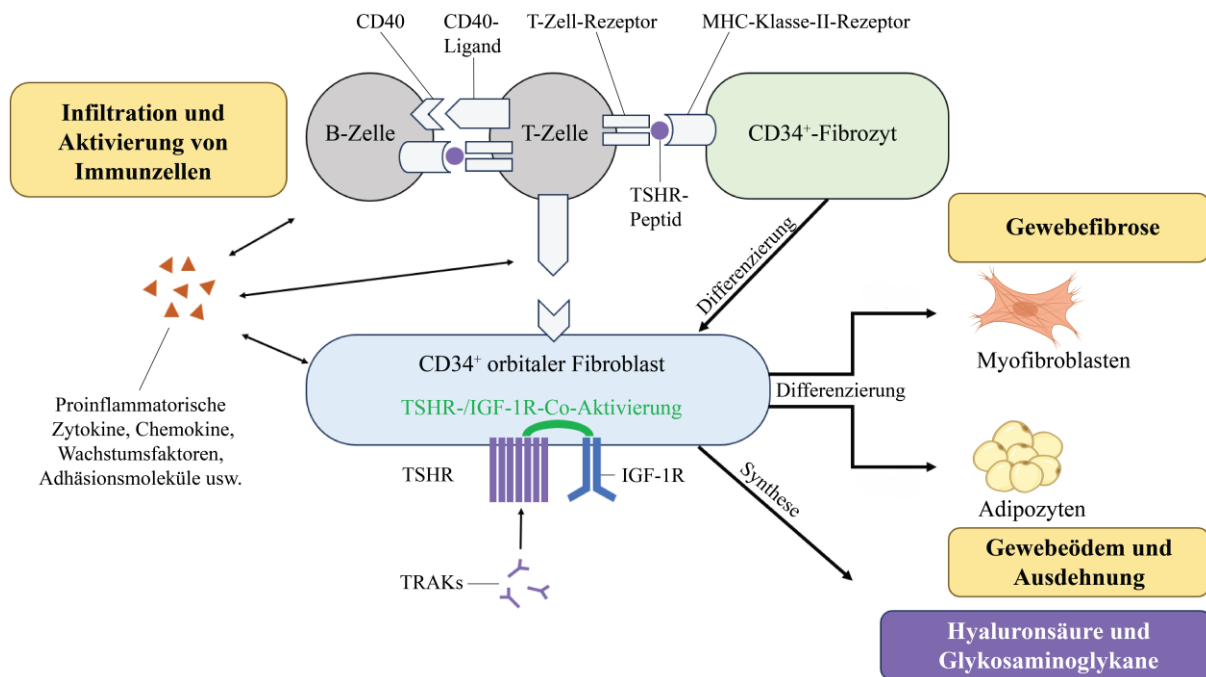


Abbildung 3-2: Pathogenese der EO

CD: Cluster of Differentiation; EO: Endokrine Orbitopathie; IGF-1R: Insulin-like Growth Factor 1 Receptor; MHC: Major Histocompatibility Complex; TSHR: Thyreoidea-stimulierender Hormon-Rezeptor.

Quelle: Modifizierte Darstellung nach Lee und Kahaly (2).

Risikofaktoren

Die EO resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel zwischen endogenen (nicht modifizierbaren) und exogenen (modifizierbaren) Risikofaktoren (18, 24, 25).

Endogene Risikofaktoren

Zu den endogenen Faktoren gehören Geschlecht, Alter, genetische Prädispositionen und Abstammung (3).

Während Frauen wesentlich häufiger von der EO betroffen sind, zeigen Männer tendenziell schwerere Verlaufsformen (siehe Abschnitt 3.2.3) (3, 24, 26–28). Die Erkrankung tritt vermehrt im mittleren Alter mit einem medianen Erkrankungsalter von 50 Jahren auf (29). Die Erkrankungsgipfel sind bei beiden Geschlechtern bimodal. Bei Frauen liegen sie im Alter zwischen 40 bis 44 Jahren und 60 bis 64 Jahren und bei Männern zwischen 45 bis 49 Jahren und 65 bis 69 Jahren (30).

Genetische Prädispositionen, die eine Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow mit sich bringen und mit EO assoziiert sind, umfassen am häufigsten die Gene Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4), Human Leukocyte Antigen - DR isotype beta chain 1 (HLA-DRB-1) und Tumornekrosefaktor (Tumor Necrosis Factor, TNF) (3, 31). Darüber hinaus wurden auch Gene, die für Thyreoglobulin und den TSHR codieren, mit einer genetischen Suszeptibilität gegenüber Morbus Basedow in Verbindung gebracht (2). Obwohl mehrere genetische Polymorphismen mit EO assoziiert wurden, bleibt eine eindeutige

genetische Disposition bislang unklar, was darauf hindeutet, dass auch epigenetische Faktoren und Umweltfaktoren wie Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota ebenfalls eine Rolle spielen könnten (2, 3). Studien haben zudem einen Zusammenhang zwischen epigenetischen Mechanismen und der Entstehung, dem Verlauf sowie dem Therapieerfolg der EO beschrieben (2, 32). Hierzu zählen Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Methylierungen, Histon-Modifikationen und das Expressionsniveau bestimmter nicht-kodierender Ribonukleinsäuren (Ribonucleic Acids, RNAs) (2). Nicht-kodierende RNAs sind mit pathologischen Prozessen wie Immunfehlregulation, Fibrose und Adipogenese assoziiert und spielen daher vermutlich eine Rolle in der Pathogenese der EO. Das Expressionsniveau bestimmter nicht-kodierender RNAs steht mit der Krankheitsaktivität sowie dem Ansprechen auf eine Glukokortikoid-Therapie in Verbindung (32).

Die Zusammenhänge zwischen genetischen, epigenetischen und umweltbedingten Faktoren sind jedoch noch nicht vollständig geklärt (3). Zudem haben Personen asiatischer Abstammung eine geringere Wahrscheinlichkeit die Krankheit zu entwickeln als Personen europäischer Abstammung (26).

Exogene Risikofaktoren

Rauchen stellt den wichtigsten exogenen Risikofaktor dar (3, 4, 18, 26, 33). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer EO bei Rauchern und Raucherinnen mit Morbus Basedow ist um das 2- bis 8-fache erhöht (4, 18, 34–36). In diesem Zusammenhang zeigen Studien, dass aktives Rauchen mit niedrigeren Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Werten verbunden ist, was zu Hyperthyreose führt (24). Darüber hinaus haben Raucherinnen und Raucher häufig schwerwiegendere Verläufe der EO und sprechen schlechter auf Therapien an (4, 15, 18). Bei unbehandelten Patientinnen und Patienten ist das Rauchen mit einer Zunahme des Volumens der extraokularen Muskulatur verbunden. Dies kann zu einer erhöhten venösen Stauung in den Augenhöhlen führen und somit die Entstehung einer optischen Neuropathie oder einen Anstieg des Augeninnendrucks begünstigen (24, 37, 38). Die Mechanismen, durch die Rauchen einen negativen Einfluss auf die EO ausübt, sind nicht vollständig geklärt (15, 18). Es wird jedoch angenommen, dass eine Verbindung zwischen Rauchen, Hypoxie, der Bildung von ROS, oxidativem Stress, gestörter Neoangiogenese (Gefäßneubildung) und verstärkter Adipogenese besteht (15, 18). Rauchen fördert die ROS-Produktion auf 2 Wegen: Einerseits durch die Aktivierung von Signalwegen, die die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine fördern. Andererseits führt Rauchen zu Hypoxie, die ROS-Bildung weiter antreibt. Beides führt zu oxidativem Stress (definiert als das Ungleichgewicht zwischen der Produktion und der Beseitigung von ROS) in der Orbita. Zusätzlich begünstigt Rauchen die Neoangiogenese, die den oxidativen Stress weiter verstärkt (15).

Zusätzlich zu dem durch Rauchen bedingten oxidativen Stress stellt ein allgemein erhöhter oxidativer Stress, der durch verschiedene Faktoren entsteht, einen Risikofaktor für die Entstehung der EO dar (2, 3). Ein potenziell protektiver Faktor ist das Spurenelement Selen mit seinen antioxidativen und immunmodulierenden Eigenschaften. Eine ausreichende

Selenversorgung kann eine milde und aktive EO verbessern oder einer Verschlimmerung entgegenwirken (3).

Des Weiteren stellen Schilddrüsenfunktionsstörungen exogene Risikofaktoren dar (3, 4). Die meisten Patientinnen und Patienten mit EO haben eine Hyperthyreose (86,2 %), die auch als Schilddrüsenüberfunktion bezeichnet wird, bei der die Schilddrüse übermäßig viele Hormone produziert (39). Personen mit Euthyreose, einem normalen Schilddrüsenhormonspiegel, oder Hypothyreose, einer Unterfunktion der Schilddrüse, entwickeln seltener EO (3). Die globale Prävalenz von EO bei Patientinnen und Patienten mit Euthyreose liegt bei 7,9 %, während sie bei Hypothyreose bei 10,36 % liegt (39). Studien zeigen, dass die EO bei euthyreoten Patientinnen und Patienten stabil bleibt und sich bei hyperthyreoten Patientinnen und Patienten nach Wiederherstellung der Euthyreose verbessert (3). Eine mittelschwere bis schwere EO tritt hingegen häufiger bei einer unkontrollierten Hyperthyreose auf, die wahrscheinlich mit einer vermehrten Aktivierung des TSHR durch stimulierende Autoantikörper zusammenhängt. Warum es auch bei euthyreoten und insbesondere hypothyreoten Patientinnen und Patienten zur Entwicklung einer EO kommen kann, könnte ebenfalls mit der Präsenz stimulierender Autoantikörper zusammenhängen. Studien zeigen, dass auch in dieser Patientengruppe TRAKs bzw. stimulierende Autoantikörper bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden können. Diese Aktivierung des TSHR führt zu einer erhöhten Expression von Schilddrüsen- und Orbita-Antigenen, was wiederum die Autoimmunreaktion verstärken kann (3, 18).

Auch die Behandlung mit radioaktivem Jod (Radioactive Iodine, RAI) kann EO auslösen oder verschlimmern, insbesondere bei Raucherinnen und Rauchern sowie bei Patientinnen und Patienten mit milder EO (3). Nach einer RAI-Behandlung entwickelt sich in 15 % bis 33 % der Fälle eine EO, wobei diese in 5 % der Fälle dauerhaft bestehen bleibt. Eine verzögerte Einstellung der post-RAI-Hypothyreose kann die EO zusätzlich verschlechtern. Die durch RAI-bedingte Verschlechterung der EO wird durch eine vermehrte Freisetzung von Schilddrüsenantigenen verursacht, die eine Verstärkung orbitaler Autoimmunreaktionen nach sich zieht (3, 18).

Erhöhte Serumspiegel von TRAKs stellen einen weiteren Risikofaktor für die EO dar (4, 26). Stimulierende TRAKs können bei nahezu allen Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow nachgewiesen werden, jedoch sind die Spiegel bei Patientinnen und Patienten mit EO 3-mal höher und korrelieren stark mit der Aktivität und Schwere der EO (3). Es gibt keine spezifischen Mittel zur Reduktion von TRAKs, allerdings führt die Wiederherstellung des euthyreoten Zustands mit Hilfe von Antithyreostatika (Antithyroid Drug, ATD) oder einer Thyreoidektomie zu einem Rückgang des TRAK-Spiegels, während eine RAI-Behandlung diesen erhöhen kann (3).

Hypercholesterinämie wurde kürzlich als zusätzlicher Risikofaktor für EO identifiziert (3, 4, 40). Erhöhte Cholesterinwerte, insbesondere Lipoproteine niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein, LDL), können entzündliche Reaktionen auslösen und oxidativen Stress verursachen. Zudem fördern freie Fettsäuren, die bei Hypercholesterinämie vermehrt vorhanden sein können, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, die wiederum

Entzündungsprozesse verstärken können (41). Diese Prozesse spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der EO. In 2 großen retrospektiven Studien wurde gezeigt, dass Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow, die aufgrund einer Hypercholesterinämie mit Statinen behandelt wurden, ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer EO aufwiesen (3, 5). Zudem wurde nachgewiesen, dass Statine die Symptome einer EO bei Patientinnen und Patienten lindern können, wenn sie begleitend zur Glukokortikosteroid-Therapie verabreicht werden.

Schließlich spielt auch die Ernährung eine Rolle. Ein Mangel oder Überschuss an Jod, Vitamin D, Selen, Eisen, und Zink kann die Schilddrüsenfunktion und das Immunsystem beeinträchtigen und somit das Risiko für Autoimmunerkrankungen wie EO erhöhen (24).

Zusammenfassend stehen folgende Risikofaktoren mit der EO in Verbindung:

- Geschlecht
- Alter
- Genetische Prädispositionen und epigenetische Faktoren
- Abstammung
- Rauchen
- Oxidativer Stress
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Behandlung mit RAI
- Hypercholesterinämie
- Mangel oder Überschuss an Mikronährstoffen

Krankheitsaktivität und Schweregrade der Erkrankung

Bei der EO ist zwischen 2 eng miteinander verknüpften Komponenten zu unterscheiden: der Krankheitsaktivität und dem Schweregrad der Erkrankung (5). Die Aktivität der Erkrankung äußert sich durch die Anzahl der auftretenden Symptome. Typische inflammatorische Symptome umfassen Schmerzen, Rötungen und Ödeme. Die Symptomatik der EO äußert sich aber auch durch Manifestationen wie Proptosis, Diplopie, Lidfehlstellungen, Lagophthalmus, eingeschränkte Augenmotilität, dysthyreote Optikusneuropathie (DON) und Expositionskeratopathie. Eine hohe Aktivität liegt typischerweise in der akuten Phase der Erkrankung vor, wenn die Erkrankung stark progredient ist und sich die Symptomatik im zeitlichen Verlauf fortwährend verschlechtert. In der chronischen Phase nimmt die Krankheitsaktivität in der Regel hingegen wieder ab, da sich Symptome oftmals nicht weiter verschlechtern und entzündungsbedingte Symptome zurückgehen. Der Schweregrad der Erkrankung hingegen beschreibt die Schwere der Ausprägung der Symptome, unabhängig von der Krankheitsaktivität (4, 5). Eine klare Bewertung dieser beiden Aspekte ist entscheidend für die präzise Beurteilung der Erkrankung und die Wahl der geeigneten Therapie. Im Folgenden wird vor allem die Leitlinie der European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) herangezogen, die von einer Expertengruppe der EUGOGO verfasst wurde. Diese bietet

umfassende Empfehlungen zur diagnostischen Einordnung, Verlaufsbeurteilung und Therapie der EO (4). Unterstützend wird zudem die Konsenserklärung der American Thyroid Association (ATA) und der European Thyroid Association (ETA) herangezogen. Die ATA/ETA-Konsenserklärung bezieht sich auf die EUGOGO-Leitlinie, integriert deren Empfehlungen weitgehend und bietet ebenfalls umfassende Empfehlungen zur diagnostischen Einordnung, Verlaufsbeurteilung und Therapie der EO (5).

Laut EUGOGO-Leitlinie soll die klinische Aktivität und Schwere der EO gemäß standardisierten Kriterien bewertet werden. Dabei ist die EO als aktiv oder inaktiv sowie als leicht, mittelschwer bis schwer oder sehgefährdend zu kategorisieren. Die Bewertung sollte auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand eines krankheitsspezifischen Messinstruments umfassen (4).

Zur Bestimmung der Aktivität der EO existieren mehrere Bewertungssysteme, von denen sich insbesondere der klinische Aktivitätscore (Clinical Activity Score, CAS) in der klinischen Routine etabliert hat (4). Er gilt als das am besten validierte und am häufigsten verwendete Bewertungssystem und wird von der EUGOGO-Leitlinie empfohlen. Der CAS ist ein binäres Bewertungssystem, das die Aktivität anhand von 7 klinischen Entzündungszeichen beurteilt. Jedes Zeichen wird mit einem Punkt bewertet. Zudem steht mit dem modifizierten CAS (modified CAS, mCAS) eine Erweiterung des Bewertungssystems zur Verfügung. Dieser mCAS umfasst 3 zusätzliche Zeichen, die hilfreich sind, um die Krankheitsprogression in späteren Stadien besser einzuschätzen (4).

Eine EO gilt als aktiv, wenn die CAS-Summe $\geq 3/7$ (oder $\geq 4/10$ bei wiederholten Untersuchungen) beträgt (Tabelle 3-2). (3, 20). Die Einschränkungen des CAS bestehen darin, dass es sich um ein binäres Bewertungssystem handelt, bei dem Symptome ausschließlich als vorhanden oder nicht vorhanden (ja/nein) erfasst werden (3, 4). Zudem enthält es subjektive Elemente, wie die Selbsteinschätzung der Schmerzintensität durch die Patientinnen und Patienten sowohl bei spontanen als auch durch Blickbewegungen ausgelösten Schmerzen (3, 4). Zur besseren Standardisierung der Beurteilung wurde der „Clinical Evaluation Atlas“ entwickelt, der standardisierte Fotografien als Referenz nutzt und eine einheitliche CAS-Bewertung ermöglicht (42).

Tabelle 3-2: Beurteilung der Aktivität der Erkrankung anhand CAS (Zeichen 1 bis 7) und des mCAS (Erweiterung um Zeichen 8 bis 10).

Beurteilung der Aktivität	
Initiale bzw. Basisbewertung (CAS)	
1	Spontaner retrobulbärer Schmerz
2	Schmerz bei versuchtem Aufwärts- oder Abwärtsblick
3	Rötung der Augenlider
4	Rötung der Bindehaut
5	Schwellung der Karunkel oder Plica
6	Schwellung der Augenlider
7	Schwellung der Bindehaut (Chemosis)
Wiederholte bzw. erweiterte Bewertung nach 1 bis 3 Monaten (mCAS)	
8	Zunahme des Proptosis (≥ 2 mm in den letzten 1 bis 3 Monaten)
9	Einschränkung der Augenbeweglichkeit ($\geq 8^\circ$ in den letzten 1 bis 3 Monaten)
10	Abnahme der Sehschärfe (in den letzten 1 bis 3 Monaten)
CAS: Clinical Activity Score; mCAS: modified Clinical Activity Score; mm: Millimeter Quelle: (4)	

Neben dem CAS gibt es auch den Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance (VISA)-Score, der sowohl zur Bestimmung der Aktivität als auch des Schweregrads dient (43). Dieser Score findet jedoch wenig Anwendung in der klinischen Routine, da er in nicht-akademischen Umfeldern als unhandlich empfunden wird und eine angemessene Validierung nicht verfügbar ist (3, 4, 20, 43). Magnetresonanztomographie (MRT) kann ebenfalls hilfreich sein, um die Aktivität der Erkrankung zu bestimmen (3–5, 44).

Zur Bestimmung des Schweregrades der EO wird vor allem die EUGOGO-Klassifikation verwendet, auf die sich auch die ATA/ETA-Konsenserklärung weitgehend stützt (4, 5).

Die EUGOGO-Leitlinie sowie die ATA/ETA-Konsenserklärung klassifizieren die EO in 3 Schweregrade: mild, mittelschwer bis schwer und sehbedrohend, basierend auf verschiedenen klinischen Merkmalen (Tabelle 3-3) (4, 5).

Tabelle 3-3: Klassifikation der Schwere gemäß EUGOGO-Leitlinie und ATA/ETA Konsenserklärung

Klassifikation	Merkmale gemäß EUGOGO-Leitlinie	Merkmale gemäß ATA/ETA-Konsenserklärung
Milde EO	<p>Patientinnen und Patienten, deren EO-Merkmale nur geringe Auswirkungen auf das tägliche Leben haben und nicht ausreichen, um eine Immunmodulation oder chirurgische Behandlung zu rechtfertigen. Patientinnen und Patienten haben normalerweise eines oder mehrere der folgenden Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geringe Lidretraktion (< 2 mm) • Leichte Weichteilbeteiligung • Proptosis < 3 mm über dem Normalwert für Abstammung und Geschlecht • Keine oder intermittierende (vorrübergehende) Diplopie und Hornhautexposition, die auf Tränenersatzmittel anspricht 	
Mittelschwere bis schwere EO	<p>Patientinnen und Patienten ohne sehbedrohende EO, deren Augenerkrankung ausreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben hat, um die Risiken einer Immunsuppression (wenn aktiv) oder eines chirurgischen Eingriffs (wenn inaktiv) zu rechtfertigen.</p> <p>Patientinnen und Patienten haben normalerweise 2 oder mehr der folgenden Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidretraktion ≥ 2 mm • Mäßige oder schwere Weichteilgewebeteilung • Proptosis ≥ 3 mm über dem Normalwert für Abstammung und Geschlecht • Inkonstante oder konstante Doppelbilder 	<p>Patientinnen und Patienten ohne sehgefährdende Erkrankung, deren Augenerkrankung jedoch das tägliche Leben ausreichend beeinträchtigt, um die Risiken einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zu rechtfertigen.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer EO haben in der Regel eines oder mehrere der folgenden Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidretraktion ≥ 2 mm • Mäßige oder schwere Weichteilgewebeteilung, • Proptosis ≥ 3 mm über dem Normalwert für Abstammung und Geschlecht • Diplopie (Gorman-Score 2 bis 3).
Sehbedrohende (sehr schwere) EO	Patientinnen und Patienten mit DON und/oder Hornhautabbau	Patientinnen und Patienten mit DON und/oder Hornhautabbau und/oder Bulbus-Subluxation
<p>ATA: American Thyroid Association; DON: Dysthyreote Optikusneuropathie; EO: Endokrine Orbitopathie; EUGOGO: European Group on Graves' orbitopathy; ETA: European Thyroid Association; mm: Millimeter Quellen: (4, 5)</p>		

Die EO wird als mittelschwer bis schwer klassifiziert, wenn die Beeinträchtigung des täglichen Lebens die Risiken einer Immunsuppression (bei aktiver EO) oder eines chirurgischen Eingriffs (bei chronischer EO) rechtfertigt (4, 5).

Zur Bewertung der Diplopie bei mittelschwerer bis schwerer EO wird gemäß der ATA/ETA-Konsenserklärung der Gorman-Score herangezogen (5). Dieser ermöglicht eine genaue Beurteilung der Diplopie, die einen wesentlichen Einfluss auf die Sehleistung und auf die Lebensqualität der Betroffenen hat.

Der Gorman-Score unterteilt die Diplopie in 4 Schweregrade (45):

- 0: keine Diplopie (abwesend);
- 1: intermittierende Diplopie in der Primärposition des Blicks, z. B. wenn die Patientin/der Patient müde ist oder erwacht (intermittierend);
- 2: inkonstante, blickrichtungsabhängige Diplopie (inkonstant);
- 3: konstante Diplopie in der Primärposition oder beim Lesen (konstant).

Durch die Anwendung des Gorman-Scores kann der Schweregrad der Diplopie systematisch erfasst und der Krankheitsverlauf sowie die Wirksamkeit von Behandlungen überwacht werden (5, 46).

Neben der EUGOGO-Klassifikation und dem VISA-Score, existieren mit der NOSPECS-Klassifikation (das Akronym steht für: No Symptoms and/or Signs, Only Signs, Soft Tissue Involvement, Proptosis, Extraocular Muscle Involvement, Corneal Involvement, Sight Loss), ein weiteres System zur Schweregradeinteilung (43, 47, 48). Dieses ermöglicht eine quantitative Bewertung, ist jedoch in der klinischen Routine nicht etabliert, auch aufgrund der Beinhaltung subjektiver Kriterien (20).

Verlauf

Typischerweise folgt die EO einem biphasischen Verlauf, der erstmals in den 1940er Jahren von Rundle und Wilson (49) beschrieben wurde. Ihr Modell, bekannt als „Rundle’s Curve“, stellt die Krankheitsprogression in einer 2-phasigen Kurve dar. Diese unterteilt sich in eine dynamische Phase, die dem akuten Krankheitsstadium entspricht und von Entzündungszeichen und gewebeexpansiven Prozessen geprägt ist, sowie eine statische Phase innerhalb des chronischen Krankheitsstadiums, in der die Entzündungszeichen abklingen (49, 50). Rundle’s Curve wird auch heute noch als grundlegendes Konzept anerkannt (49). Neue Erkenntnisse haben jedoch die Heterogenität des Krankheitsverlaufs gezeigt. So treten Entzündungszeichen, nicht generell nur im akuten Krankheitsstadium auf und auch im chronischen Krankheitsstadium kommt es zum Fortbestehen pathophysiologischer Prozesse und die Patientinnen und Patienten bleiben weiterhin stark symptomatisch (5, 6, 8, 50–52).

Aktive Phase

Das akute Krankheitsstadium hält unbehandelt in der Regel zwischen 6 Monaten und 3 Jahren an (7, 8). In diesem Krankheitsstadium spielen autoimmune und entzündliche Mechanismen eine zentrale Rolle. Es kommt zur Expansion des Weichteilgewebes der Orbita, einschließlich der Produktion von extrazellulärer Matrix und Hyaluronsäure (52). In dieser Zeit sind Symptome wie Schwellungen und Rötungen der Bindehaut und okuläre Schmerzen sowie Proptosis, die zusätzlich Schmerzen verursachen kann, besonders ausgeprägt (51, 53, 54). Strabismus (Schielen), verminderte Augenmotilität, Diplopie und Sehverlust können ebenfalls als Folge der Weichteilgewebeexpansion auftreten (6, 51).

Chronische Phase

Nach dem akuten Krankheitsstadium erreicht die Erkrankung häufig eine Plateau-Phase, in der sich die Entzündung stabilisiert und dann allmählich zurückgeht und in das chronische Krankheitsstadium übergeht (18). Das chronische Krankheitsstadium ist durch eine reduzierte Entzündungsaktivität und einen fortschreitenden fibrotischen Umbau des oftmals expandierten Weichteilgewebes charakterisiert (51, 52). In diesem Krankheitsstadium nimmt die Gewebeexpansion in der Regel nicht mehr zu, jedoch können bereits entstandene strukturelle Veränderungen des Muskel- und Fettgewebes bestehen bleiben (3, 51, 52, 55). Auch Symptome wie Proptosis, Diplopie, verminderte Augenmotilität sowie okuläre Schmerzen und Beschwerden, Sehstörungen, Gesichtsschmerzen und Entstellungen können aufgrund der fibrotischen Vorgänge und anderen dauerhaften Gewebeeränderungen bestehen bleiben (6, 51, 52). Viele Patientinnen und Patienten bleiben daher auch nach Abklingen des akuten Krankheitsstadiums stark symptomatisch und kehren nur selten in ihren prämorbidem Zustand zurück (6, 51, 56, 57).

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die EO als eine chronische, langfristig symptomatische Krankheit betrachtet werden sollte.

Prognose

Die Prognose der EO wird maßgeblich durch den individuellen Krankheitsverlauf sowie die verschiedenen Risikofaktoren bestimmt. Eine frühzeitige Intervention ist entscheidend, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und langfristige Schäden zu vermeiden. Eine interdisziplinäre Versorgung durch frühzeitige Überweisung an spezialisierte Zentren mit endokrinologischer und ophthalmologischer Expertise verbessert die Prognose und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit EO. Ein verzögerter Therapiebeginn und eine längere Krankheitsdauer hingegen, können den Behandlungserfolg negativ beeinflussen und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Auch die Korrektur einer zugrundeliegenden Schilddrüsenfunktionsstörung verbessert die Prognose, da so das Risiko für das Fortschreiten einer initial milden EO reduziert wird (3, 4).

Die EUGOGO-Leitlinien sowie die ATA/ETA-Konsenserklärung empfehlen Patientinnen und Patienten mit EO zudem das Rauchen aufzugeben, sowie Passivrauchen zu vermeiden (4, 5). Rauchen gilt, wie zuvor beschrieben, als einer der stärksten negativen Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und erhöht das Risiko für schwere Verläufe der EO (36).

Diagnostik

Eine frühzeitige und präzise Diagnostik ist entscheidend, um den Verlauf der EO richtig einzuschätzen und frühzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Die Diagnostik der EO basiert auf einer Kombination aus klinischer Bewertung, bildgebenden Verfahren und Laboruntersuchungen (4, 5).

Zur Diagnosestellung sind eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung essenziell, um typische Symptome sowie die Aktivität und den Schweregrad der Krankheit zu beurteilen. Hierfür werden etablierte Bewertungssysteme wie der CAS zur Bewertung der

Krankheitsaktivität und die EUGOGO-Klassifikation zur Beurteilung der Schwere herangezogen (4, 5).

Neben der klinischen Untersuchung spielen bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle bei der Beurteilung von Muskulatur- und Weichteilgewebsveränderungen. Diese umfassen den orbitalen Ultraschall, die Computertomographie (CT) und die MRT (58). Zudem kommen Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit radioaktiv markiertem Somatostatin-Analogon (Octreotid, Octreoscan) und optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography, OCT) in Betracht (58, 59).

Blutuntersuchungen werden insbesondere zur Diagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen, die oft mit EO verbunden sind, durchgeführt. Dazu werden Serum-Baseline-TSH sowie freie Schilddrüsenhormone (T3 und T4) bestimmt (5, 60). Ergänzend ermöglichen Antikörper-Tests zur Bestimmung von TRAKs, inklusive Tests zum Nachweis von TRAK-Unterklassen wie stimulierenden und blockierenden Autoantikörpern sowie zellbasierte biologische Wirktests (Bioassays) eine schnelle und genaue Diagnose von Morbus Basedow, der häufigsten Ursache der EO (60). Diese Tests reduzieren Diagnosekosten und -zeit. Schilddrüsenstimulierende Immunglobuline gelten dabei als zuverlässige Marker für die Einschätzung der Krankheitsaktivität und zur Prognose (58).

Neben diesen diagnostischen Hauptkomponenten wird auch die Bedeutung genetischer Marker untersucht. Genetische Marker werden in der klinischen Praxis nicht routinemäßig zur Diagnostik der EO eingesetzt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass genetische Faktoren, die mit Morbus Basedow assoziiert sind, auch an der Entstehung der EO beteiligt sein könnten. Potenzielle Marker wie HLA, CTLA-4 oder das TSHR-Gen befinden sich in der Erforschung, werden aber bislang nicht in den EUGOGO-Leitlinien berücksichtigt (4, 61).

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die EO äußert sich durch eine Vielzahl klinischer Zeichen, die sowohl funktionelle als auch ästhetische Einschränkungen mit sich bringen und sich negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirken (3).

Klinisch manifestiert sich EO durch eine Lidretraktion, die einen charakteristisch starren Blick verursacht, sowie durch Schwellung und Rötung des periokularen Gewebes. Weitere Anzeichen sind Bindehautrötung und -ödem (Chemosis) (3, 51). Ein zentrales klinisches Zeichen ist Proptosis, das Hervortreten des Augapfels, das oft mit einem Lagophthalmus (unvollständiger Lidschluss) und Schmerzen einhergeht (3, 51, 53, 54). Lagophthalmus kann zu einer unzureichenden Benetzung der okulären Oberfläche führen, was eine verstärkte Verdunstung des Tränenfilms und eine Hornhautexposition zur Folge haben kann. Dies begünstigt die Entwicklung einer Expositionskeratopathie und kann zu Hornhautulzeration und Hornhautperforationen fortschreiten (62).

Neben diesen klinischen Zeichen klagen viele Patientinnen und Patienten über subjektive Beschwerden, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigen (6). Dazu gehören trockene oder tränende Augen, ein sandiges- oder Fremdkörpergefühl, Photophobie

(Lichtempfindlichkeit), und Augenschmerzen, die sowohl spontan als auch bei Augenbewegungen auftreten können (6). Durch die Beteiligung der extraokulären Muskulatur können Augenmotilitätsstörungen auftreten, die die Augenbewegung einschränken und zu Strabismus und Diplopie führen (3, 51, 63). In fortgeschrittenen Fällen kann es durch die Expansion der Augenmuskulatur zu einer Kompression des Sehnervs kommen, was zur Entwicklung einer DON führen kann und damit einhergehend zu einer weiteren Verminderung der Sehschärfe (64). DON kann unbehandelt zu irreversiblen Sehverlusten führen und zeigt sich häufig durch Veränderungen des Farbsehens, der Kontrastempfindlichkeit sowie durch Auffälligkeiten bei der Pupillenuntersuchung und bei der Gesichtsfeldperimetriemessung (Abbildung 3-1) (64, 65).

Die Expansion der extraokulären Muskulatur kann neben dem mechanischen Druck auf den Sehnerv im retrobulbären Bereich und der Entwicklung von DON auch zu einem Anstieg des intraokularen Drucks führen. Ein erhöhter Augeninnendruck kann den Sehnerv ebenfalls schädigen und die Entwicklung einer optischen Neuropathie weiter begünstigen (66, 67).

Proptosis ist ein zentraler Aspekt, der sich dabei nicht nur auf das äußere Erscheinungsbild der Patientinnen und Patienten auswirkt und Schmerzen verursacht, sondern in schweren Fällen auch das Sehvermögen gefährdet. Dies geschieht durch die Vergrößerung des Lagophthalmus, der, wie zuvor dargelegt, zu einer verstärkten Hornhautexposition und kornealen Ulzeration führen kann (Abbildung 3-3) (53, 54, 62, 68). In seltenen Fällen kann eine DON nicht nur durch Kompression, sondern auch durch eine Überdehnung des Sehnervs entstehen, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter Proptosis (69–71). Neben Proptosis kann auch besonders die Diplopie die visuelle Wahrnehmung durch das Sehen von Doppelbildern stark einschränken, alltägliche Aktivitäten erheblich beeinträchtigen und zu Sehverlust führen (72). Ohne adäquate Behandlung können Proptosis, Diplopie und die damit einhergehenden Sehbehinderungen auch im chronischen Krankheitsstadium bestehen bleiben und die Lebensqualität weiterhin beeinträchtigen (6, 51).



Abbildung 3-3: Ophthalmologische Symptomatik der EO mit Proptosis (links oben), Strabismus (links unten) und Lidretraktion (rechts).

Quelle: Proptosis (iStock, commercial License); Strabismus und Lidretraktion aus (73) lizenziert unter CC BY 4.0.

Durch diese Vielzahl an Beschwerden handelt es sich bei der EO sowohl um eine funktionell einschränkende als auch um eine ästhetisch und psychisch belastende Erkrankung (74–76). Die Kombination aus Sehproblemen, langfristigen Beschwerden, Funktionseinschränkungen und einem veränderten äußeren Erscheinungsbild wirkt sich negativ auf tägliche Aktivitäten, wie z. B. Lesen, berufliche und soziale Aktivität, Mobilität und Körperpflege aus und stellt eine anhaltende emotionale Belastung dar (Abbildung 3-3; Abbildung 3-4) (5, 74–78). Die Krankheitslast verursacht so psychosoziale Belastungen die erheblich die Lebensqualität beeinträchtigen und sich negativ auf die psychische Gesundheit auswirken (76, 77). Patientinnen und Patienten mit EO haben ein erhöhtes Risiko für Depressionen und Angststörungen, was unter anderem durch das veränderte äußere Erscheinungsbild bedingt ist (5, 76, 77, 79). In schweren Fällen kommt es zudem zu einem erhöhten Suizidrisiko (5, 79). Viele Patientinnen und Patienten sind aufgrund der Krankheit gezwungen, sich in ihrer beruflichen Tätigkeit einzuschränken, was langfristig zur Arbeitsunfähigkeit führen kann und so beträchtliche sozioökonomische Auswirkungen hat (3, 74, 75, 77).

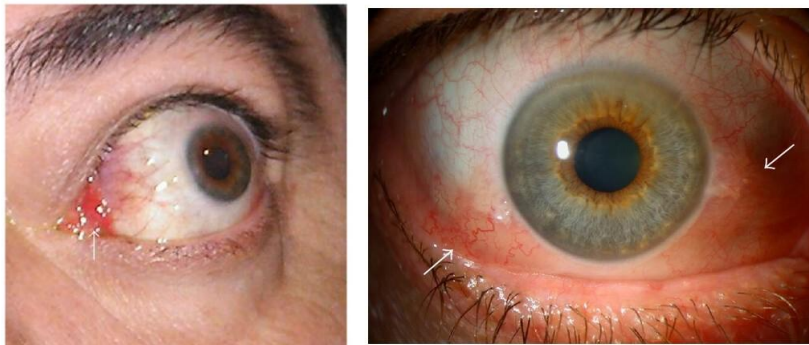


Abbildung 3-4: Ophthalmologische Symptomatik der EO mit Chemosis (links) und Plica Inflammation (rechts).

Quelle: (80) lizenziert unter CC BY 4.0

Der Graves Orbitopathy Quality of Life (GO-QoL)-Fragebogen ist ein im AWG validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit EO (81, 82). Er wird sowohl von der EUGOGO-Leitlinie als auch in der ATA/ETA-Konsenserklärung als bevorzugtes Instrument zur formalen Quantifizierung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten beschrieben (4, 5) Der Fragebogen misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität und deren Veränderungen im Laufe der Zeit aufgrund der Krankheit und ihrer Behandlung.

Der GO-QoL Fragebogen besteht aus 16 Fragen, die in 2 Dimensionen mit jeweils 8 Fragen unterteilt sind (82). Die Dimension „Visuelle Funktion“ (visual function) erfasst wie stark die funktionellen Einschränkungen des Sehvermögens den Alltag beeinflussen. Die Dimension „Erscheinungsbild“ (appearance) erfasst die emotionalen und sozialen Belastungen durch die sichtbaren Veränderungen. Die Patientinnen und Patienten füllen den GO-QoL Fragebogen selbstständig aus und die Antworten werden anschließend anhand eines Punktesystems ausgewertet. Je Dimension bzw. als Gesamtpunktzahl kann jeweils eine maximale Punktzahl von 100 erreicht werden, wobei eine Punktzahl von 100 die bestmögliche Lebensqualität

repräsentiert. Die aus dem GO-QoL Fragebogens gewonnenen Ergebnisse spielen eine zentrale Rolle bei der Bewertung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten und der Wirksamkeit verschiedener Behandlungen (82).

Der Fragebogen kann in klinischen Studien verwendet werden, um die Auswirkungen von Behandlungen auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu erfassen. Die EUGOGO-Leitlinien empfehlen ihn als bevorzugtes patientenberichtetes Instrument (Patient-Reported Outcome, PRO) (4). Eine Änderung von jeweils mindestens 6 Punkten gilt als klinisch relevante Verbesserung im Alltag der Patientinnen und Patienten. Für invasivere Therapien wird eine Änderung von mindestens 10 Punkten als minimal klinisch wichtige Differenz empfohlen (81).

Fazit

Trotz des Rückgangs der aktiven Entzündungssymptomatik in der chronischen Phase der EO (chronisches Krankheitsstadium) bestehen die pathophysiologischen Prozesse fort. Die Patientinnen und Patienten bleiben weiterhin stark symptomatisch und leiden unter Manifestationen wie Proptosis, Diplopie, eingeschränkter Augenmotilität und anderen funktionellen Einschränkungen. Die Krankheitslast der EO geht über die unmittelbaren Symptome hinaus und betrifft viele Aspekte des täglichen Lebens der Patientinnen und Patienten. Neben den körperlichen Beschwerden führt die EO häufig zu erheblichen sozialen und beruflichen Einschränkungen. Patientinnen und Patienten leiden massiv unter den sichtbaren Veränderungen (Proptosis oder Lidretraktion), die das äußere Erscheinungsbild erheblich beeinträchtigen. Diese Veränderungen können psychologische Belastungen wie Angst, Depression und ein vermindertes Selbstwertgefühl auslösen oder verstärken. Besonders bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen kann die EO irreversible funktionelle und ästhetische Schäden hinterlassen, die die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen, zu einem erhöhten Suizidrisiko führen und eine zusätzliche soziale Herausforderung für die Patientinnen und Patienten darstellen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Therapieziele

Gemäß EUGOGO-Leitlinie steht im chronischen Krankheitsstadium als Therapieziel die Rehabilitation und die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund (4).

Bisherige Therapieoptionen

Die therapeutischen Optionen zur Reduktion der Krankheitslast im vorliegenden AWG für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium sind begrenzt, da es keine zugelassenen medikamentösen Behandlungen im AWG gibt (83).

Die EUGOGO-Leitlinie empfiehlt unabhängig vom Krankheitsstadium grundsätzlich die Überweisung an spezialisierte interdisziplinäre Zentren mit endokrinologischen und ophthalmologischen Schwerpunkten für die Beratung und Behandlungsplanung, Rauchentwöhnung, die Behandlung einer zugrundeliegenden Schilddrüsenfunktionsstörung mit Thyreostatika und die Vermeidung von iatrogenem Hypothyreoidismus bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow und EO (4).

Im chronischen Krankheitsstadium der EO liegt der Fokus gemäß EUGOGO-Leitlinie und ATA/ETA-Konsenserklärung auf der Behandlung bleibender funktioneller und ästhetischer Beeinträchtigungen, sofern diese das tägliche Leben deutlich beeinträchtigen. Dazu zählen Proptosis, Lidretraktionen, Schwellungen der Augenlider und der Periorbitalregion, Strabismus und damit verbundene Symptome wie ein Fremdkörpergefühl, retro-/periokuläre Spannung und Diplopie. Zur Behandlung dieser Manifestationen kommen derzeit soweit erforderlich ausschließlich chirurgische Eingriffe in Frage. Vor jedem chirurgischen Eingriff sollte eine stabile Euthyreose erreicht und aufrechterhalten werden. Konventionelle nicht-invasive Therapien zur adäquaten Behandlung der durch die EO entstandenen funktionellen und ästhetischen Einschränkungen stehen aktuell nicht zur Verfügung (4, 5).

Die chirurgische Rehabilitation erfolgt in mehreren Phasen. Zunächst wird die Proptosis mittels orbitaler Dekompression behandelt, gefolgt von der Korrektur des Strabismus. Abschließend erfolgt die Behandlung der Lidveränderungen (vgl. Abbildung 3-5). Nicht alle Patientinnen und Patienten benötigen alle Eingriffe bzw. werden operiert (4, 5).

Die orbitale Dekompression erfolgt durch Entfernung von Fettgewebe und/oder knöchernen Strukturen im Bereich des Augenhintergrunds. Hauptindikationen für diesen Eingriff sind Proptosis, orbitale Kongestion, Augapfelsubluxation (teilweise Verschiebung oder Lockerung des Augapfels innerhalb der Orbita) oder DON. In seltenen Fällen wird der Eingriff auch bei therapieresistenter Weichteilkongestion durchgeführt, um die venöse Drainage zu optimieren (5).

Die Strabismuschirurgie zielt darauf ab, die binokulare Einzelbildsicht wiederherzustellen und die Lebensqualität zu verbessern. Strabismus kann durch Schwellungen und nachfolgende Fibrose der betroffenen Augenmuskeln, durch die Extension oder Verkürzung der Augenmuskeln oder durch Komplikationen bei einer orbitalen Dekompressionsoperation entstehen (84, 85). Vor einer Strabismuschirurgie sollte die Augenbeweglichkeit für 4 bis 6 Monate stabil sein. Temporäre Maßnahmen wie Fresnel-Adhäsionsprismen, Okklusion

des am stärksten betroffenen Auges oder Botulinumtoxin-Injektionen können als vorübergehende Maßnahme zur Linderung der Diplopie eingesetzt werden. Bei der Strabismuschirurgie werden die betroffenen Muskeln in der Regel transkonjunktival von ihrem Ansatz gelöst und weiter hinten im Auge neu fixiert (5).

Lidkorrekturen, wie z. B. Blepharoplastik, bei Lidretraktion und Fettprolaps, können nach Dekompressions- und Strabismuschirurgie, falls angezeigt, durchgeführt werden (5). Lidkorrekturen reduzieren den Lagophthalmus, verbessern die Funktion und das Erscheinungsbild und erfolgen in mehreren Phasen (5, 86).

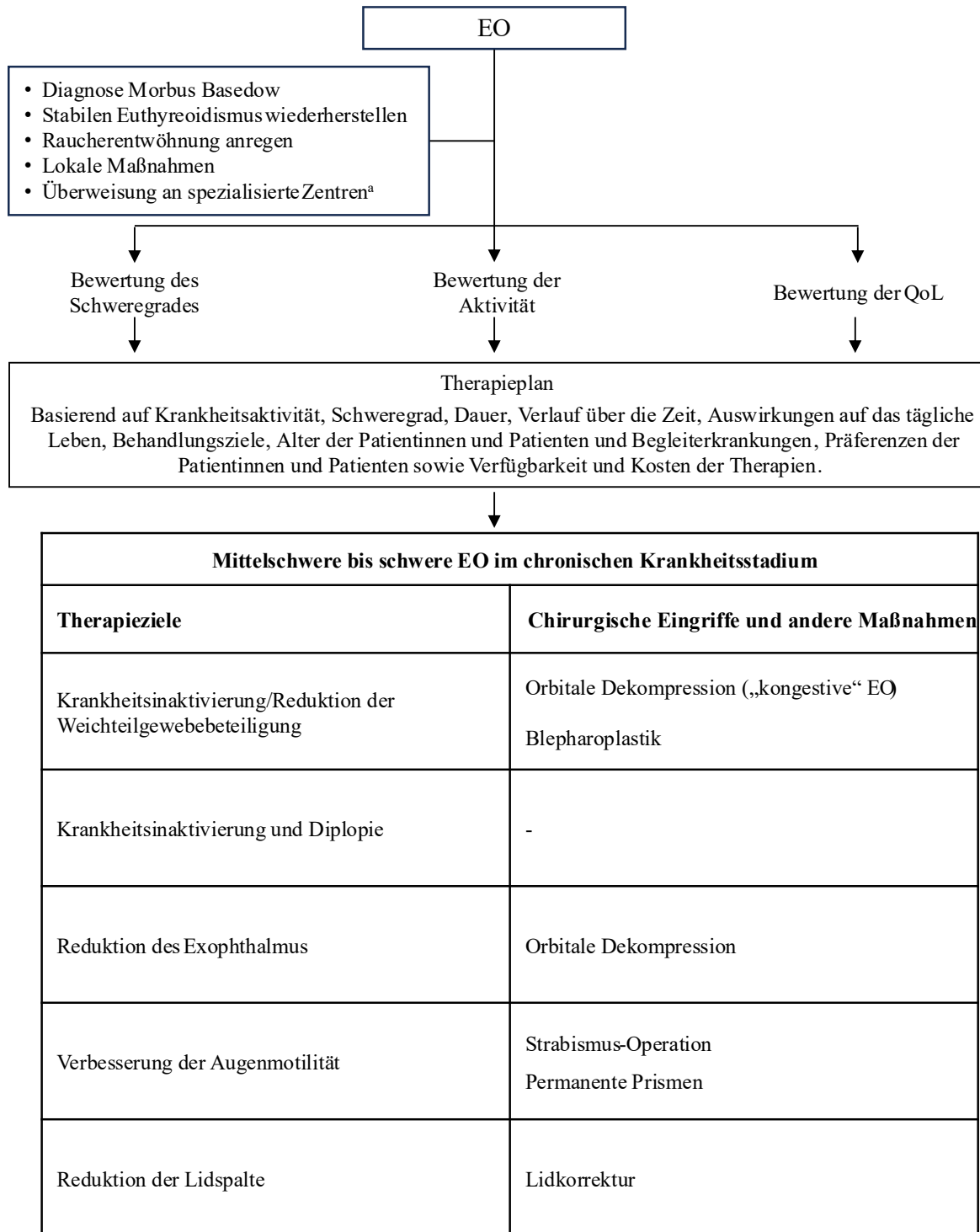


Abbildung 3-5: Überblick über die Therapieempfehlungen der ATA/ETA-Konsenserklärung für mittelschwere bis schwere EO im chronischen Krankheitsstadium.

Erläuterung: a: Ausgenommen milde EO.

EO: Endokrine Orbitopathie; QoL: Quality of Life.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf der ATA/ETA-Konsenserklärung (5).

Limitationen der bisherigen Therapieoptionen

Eine immunsuppressive Behandlung kommt nur im akuten Krankheitsstadium der EO zum therapeutischen Einsatz. Im chronischen Krankheitsstadium gibt es derzeit keine verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen. Deshalb kommen, wie zuvor dargelegt, derzeit nur chirurgische Maßnahmen – je nach bestehenden funktionellen und ästhetischen Einschränkungen – wie die orbitale Dekompression, Strabismus- oder Lidchirurgie im chronischen Krankheitsstadium infrage (4, 5). Sollte kein chirurgischer Eingriff indiziert sein oder ein solcher von den Betroffenen abgelehnt werden, stellt das beobachtende Abwarten die einzig mögliche Option dar.

Ein chirurgischer Eingriff zur orbitalen Dekompression ist hoch-invasiv, erfordert einen Krankenhausaufenthalt und kann nur von orbitalen Chirurgen durchgeführt werden, die mit den Verfahren und den damit verbundenen Komplikationen erfahren sind, was den Zugang für Patientinnen und Patienten einschränkt (5, 87). Der Eingriff ist mit Risiken wie Hämatomen, Schwellungen, Sehstörungen, sensorischen Störungen, Schmerzen und weiteren möglichen Komplikationen verbunden (5, 86–88). Eine postoperative Verschlechterung oder sogar der Verlust des Sehvermögens ist zwar selten, kann jedoch intraoperativ durch vaskuläre oder druckbedingte Schäden am Sehnerv oder Augapfel sowie postoperativ durch orbitale Blutungen oder vasospastische Ischämie auftreten (89). Jede Form der Orbitawand-Dekompression ist mit spezifischen Komplikationen verbunden. Zu den möglichen Risiken gehören Liquorleckagen (Austritt von Gehirn- oder Rückenmarksflüssigkeit), Okklusionsstörungen (visuelles Flimmern), Taubheitsgefühl im Wangenbereich, Globusdislokation (Verlagerung des Augapfels nach unten), Sinusitis und Gefühlsstörungen im Bereich des oberen Kiefer- und Nasenabschnitts (5, 86). Ein postoperativer Strabismus tritt in 7 % bis 34 % der Fälle auf, insbesondere bei Eingriffen, die auch die Augenmuskeln betreffen. Fettgewebsbezogene Dekompressionen weisen ebenfalls ein Risiko für Diplopie auf, wenngleich dieses geringer ausfällt (5, 86). Ein kleineres Fett-zu-Orbita-Ratio verringert das Risiko weiter (5).

Die meisten Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium benötigen neben der orbitalen Dekompression mindestens einen weiteren operativen Eingriff, wie eine Strabismus- oder Lidchirurgie (90). Ebenfalls können in schweren Fällen von Strabismus mehrere chirurgische Eingriffe an verschiedenen Muskeln erforderlich sein. Dennoch kann das Feld der binokularen Einzelbildsicht weiterhin eingeschränkt bleiben. Nach einer großen Rezession des unteren geraden Muskels kann es zudem zu einer sekundären Retraktion des Unterlids kommen (5).

Sowohl die Strabismus- als auch die Lidchirurgie sind mit spezifischen Risiken verbunden. Zu den möglichen Komplikationen zählen unter anderem konjunktivale Injektionen, Narbenbildung, Zysten und pyogene Granulome. Schwerwiegendere Komplikationen umfassen Muskelabrutschungen, inkarzerierte Muskeln (sogenanntes „Pulled-in-Two-Syndrom“), Skleraperforationen, Netzhautablösungen, Endophthalmitis, periokuläre Infektionen sowie eine ischämische Schädigung des vorderen Augenabschnitts, die im schlimmsten Fall zu Sehverlust führen kann (86, 91, 92). Darüber hinaus kann eine Blepharoplastik zur Lidkorrektur in seltenen Fällen eine Diplopie verursachen (92).

Zusammenfassend handelt es sich bei allen bisher verfügbaren Therapieoptionen der chronischen EO um einen chirurgischen Eingriff,

- der einen stationären Aufenthalt erfordert und mit einem erheblichen Risiko für schwerwiegende Komplikationen einhergeht,
- der häufig nicht ausreicht, weswegen oft weitere hoch-invasive chirurgische Eingriffe notwendig werden,
- während derzeit keine verfügbaren medikamentösen Therapien im AWG zur Verfügung stehen.

Teprotumumab adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium

Wie beschrieben, besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf im AWG für nicht-invasive medikamentöse Therapien. Derzeit gibt es neben Teprotumumab keine zugelassenen medikamentösen Therapien, die im chronischen Krankheitsstadium zum Einsatz kommen. Chirurgische Maßnahmen setzen voraus, dass die entzündliche Aktivität der Erkrankung vollständig abgeklungen ist, die Patientin/der Patient sich seit mindestens 6 Monaten in einem stabilen chronischen Krankheitsstadium befindet und die Euthyreose zuvor erreicht und aufrechterhalten wurde (4, 5). Eine Therapie mit Teprotumumab ist unbenommen vom Krankheitsstadium und frühzeitig möglich (86). Die Einschränkungen chirurgischer Maßnahmen und die beschriebenen Sicherheitsrisiken mit potenzieller Verschlechterung der Symptomatik, als auch fehlende konventionelle Therapien, unterstreichen den therapeutischen Bedarf an nicht-invasiven medikamentösen Behandlungsoptionen wie Teprotumumab im chronischen Krankheitsstadium.

Teprotumumab ist ein zielgerichteter monoklonaler Antikörper, der an den IGF-1R bindet, diesen in seiner Signalübertragung hemmt und damit krankheitsmodifizierend wirkt. Seine Wirksamkeit wurde auch im chronischen Krankheitsstadium der EO nachgewiesen. So konnte bei Patientinnen und Patienten mit chronischer EO eine signifikante Reduktion von Proptosis, Entzündung, Diplopie und Strabismus beobachtet werden (8, 52, 93). Bereits kleinste Veränderungen in der Ausprägung der Manifestationen durch die remodellierenden Eigenschaften von Teprotumumab wirken sich positiv auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit EO aus (94).

Fazit

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium gibt es derzeit keine zugelassene medikamentöse Therapie. Teprotumumab bietet als innovative Therapieoption eine nicht-invasive, sichere, effektive und gezielt wirkende Alternative, indem es direkt in den Krankheitsmechanismus der EO eingreift und signifikante Verbesserungen bei Proptosis sowie eine Verringerung der retroorbitalen Muskel- und Fettvolumina bei gleichzeitig akzeptablem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bewirkt (93).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Als Basis für die Inzidenz und Prävalenz der EO werden publizierte Kennzahlen aus Europa herangezogen, da keine Kennzahlen für Deutschland vorliegen. Ergänzend werden weltweite Daten dargestellt.

Inzidenz

Aktuell existieren keine EO spezifischen Inzidenzdaten für Deutschland. Für Europa liegen nur vereinzelt epidemiologische Daten vor. Die Inzidenz aller Schweregrade der EO in Europa variiert zwischen 4,2 und 5,0 pro 100.000 Personenjahre (siehe Tabelle 3-4). Im Jahr 2017 führte die EUGOGO eine Analyse von 3 großen epidemiologischen Studien aus Schweden, Slowenien und Dänemark durch, die die Inzidenz der EO in Europa mit 4,83 pro 100.000 Personenjahre quantifiziert (95). Diese Angaben werden durch eine große landesweite, registerbasierte Kohortenstudie, die ebenfalls in Dänemark durchgeführt wurde, unterstützt, in der eine vergleichbare Inzidenz von 5,0 pro 100.000 Personenjahre ermittelt wurde (96).

In derselben Studie zeigten sich zudem geschlechterspezifische Unterschiede in der Inzidenz der EO. Frauen erkrankten mit einer Inzidenz von 8,0 pro 100.000 Personenjahre etwa 4-fach so häufig neu an einer EO wie Männer, bei denen die Inzidenz 1,9 pro 100.000 Personenjahre beträgt (96). Auch im internationalen Vergleich zeigt sich, dass Frauen deutlich höhere Inzidenzen im Vergleich zu Männern aufweisen (siehe Tabelle 3-4) (27, 28, 97, 98).

Für die Inzidenz der mittelschweren bis schweren EO in Europa liegt eine weitere dänische, prospektive, registerbasierte Kohortenstudie vor, die die Inzidenz auf 1,61 pro 100.000 Personenjahre schätzt, wobei die Inzidenz für Frauen 2,67 pro 100.000 Personenjahre und für Männer 0,54 pro 100.000 Personenjahre beträgt (29).

Tabelle 3-4: Übersicht weltweit publizierter Kennzahlen zur Inzidenz der EO

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Schweregrad der EO	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre
Europa					
95	Bestimmung der Inzidenz basierend auf einer Literaturrecherche und der Analyse epidemiologischer Studien ^a	1992 bis 2011	Europa: Dänemark, N=494.833; Schweden, N = 3.526.246; Slowenien, N = 1.000.000	Alle	4,83
99	Prospektive Inzidenzstudie basierend auf der registrierten Population für Morbus Basedow inklusive Schilddrüsen-assoziiierter Symptome an den Augen	2003 bis 2005	Schweden, N = 3.526.246	Alle	4,22 Frauen: 3,36 ^b Männer: 0,86 ^b
29	Prospektive unizentrische Inzidenzstudie	1992 bis 2011	Dänemark, N = 494.833	Mittelschwer bis schwer	1,61 Frauen: 2,67 Männer: 0,54
96	Nationale, retrospektive, Register-basierte Kohortenstudie zur Bestimmung der jährlichen und durchschnittlichen Inzidenz der EO	2000 bis 2018	Dänemark, N = 4.300.000 n = 4.106	Alle	5,0 Frauen: 8,0 Männer: 1,9
USA					
28	Populationsbasierte Kohortenstudie von neudiagnostizierten Patientinnen und Patienten mit EO identifiziert durch den medizinisch diagnostischen Index des Rochester Epidemiology Project	2005 bis 2020	USA, n = 83	Alle	5,0 ^c Frauen: 8,9 Männer: 1,0
98	Retrospektive Studie unter Verwendung der Inovalon Administrative Deidentified Claims Database zu medizinischen und pharmazeutischen Ansprüchen	2019	USA, N = 170.000.000 n = 16.310	Mittelschwer bis schwer	8,97 ^d Frauen: 13,49 Männer: 4,27
97	Inzidenzbestimmung der EO durch eine populationsbasierte Kohortenstudie und den medizinischen diagnostischen Index der Mayo Clinic und des Rochester Epidemiology Project	1976 bis 1990	USA, n = 120	k. A.	Frauen: 16,0 Männer: 2,9

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Schweregrad der EO	Inzidenz pro 100.000 Personenjahre
Japan					
27	Querschnittsstudie unter Verwendung landesweiter Daten zu Versicherungsansprüchen von JMDC Inc., Daten zu Krankenhausversicherungsansprüchen von MDV und landesweiter Populationsstatistik	2013 bis 2020	Japan, N = 6.579.333 ^{e, f} n = 725 ^e	Alle	11,0 ^{e, g} Frauen: 18,7 Männer: 6,1
<p>a: Die Inzidenz der EO wurde von Perros et al. (95) basierend auf den Studien von Abraham-Nordling et al. (99) Lauerberg et al. (29) und Zaletel et al. (100) abgeleitet und für die EO aller Schweregrade, unter der Annahme, dass 65 % aller EO-Fälle mild und 2 % sehbedrohend sind (101, 102), korrigiert.</p> <p>b: Die geschlechterspezifischen Inzidenzen wurden auf Grundlage der in Abraham-Nordling et al. (99) angegebenen Verhältnisse von Frauen : Männern von 3,9 : 1 für Morbus Basedow berechnet.</p> <p>c: Die Angabe entspricht der alters- und geschlechtsadjustierten Inzidenz für die Bevölkerung der USA. Im Olmsted County betrug die Inzidenz 4,9 Fälle pro 100.000 Personen.</p> <p>d: In der Studie wurden 2 Definitionen zur Klassifizierung der Erkrankung basierend auf ICD-Codes verwendet: eine spezifische und eine sensitive Definition. Die spezifische Definition enthält 5 medizinische Codes und 8 Prozedurcodes. Die hier dargestellten Werte entsprechen der breiter gefassten sensitiven Definition, die zusätzlich 25 medizinische Codes und 11 Prozedurcodes enthält. Die alters- und geschlechtsadjustierten Inzidenzraten wurden auf die Population der USA extrapoliert.</p> <p>e: In der Studie wurden 3 Definitionen zur Klassifizierung der Erkrankung verwendet: eine strikte, eine erweiterte und eine breite Definition. Die hier dargestellten Werte basieren auf der breiten Definition die Patientinnen und Patienten einschließt, die entweder mindestens eine der folgenden Diagnosen aufweisen: „thyroid eye disease“, „Graves ophthalmopathy“ oder „thyrotoxic ocular protrusion“ oder eine Autoimmun- und/oder Schilddrüsenerkrankung (Hyperthyreose, Hypothyreose, chronische Thyreoiditis oder Morbus Basedow) in Kombination mit mindestens einem relevanten Augensymptom (Diplopie, Proptosis, Optikusneuritis oder optische Neuropathie).</p> <p>f: Angabe entspricht den Personenjahren der für die Inzidenzberechnung herangezogenen Studienpopulation im Beobachtungszeitraum von 2013 bis 2020.</p> <p>g: Die Inzidenz wurde für die japanische Bevölkerung im Alter von ≥ 20 Jahren bestimmt.</p> <p>EO: Endokrine Orbitopathie; JMDC: Japan Medical Data Center Co. (alte Bezeichnung); k. A: keine Angabe; MDV: Medical Data Vision Co., Ltd; n: Ereignis; N: Studiengröße; USA: United States of America</p>					

Prävalenz

Zur weltweiten Prävalenz der EO existieren wenige Publikationen und speziell für Deutschland liegen keine Publikationen vor. Die einzigen verfügbaren Angaben für die Prävalenz der EO in Europa stammt aus der Analyse der EUGOGO aus dem Jahr 2017, die sich auf Studien aus Dänemark, Slowenien und Schweden bezieht (95). Die Prävalenz wurde auf Basis von Inzidenzdaten ermittelt (29, 99, 100). Für die mittelschwere bis schwere EO wird eine Prävalenz von 29,6 bis 44,5 pro 100.000 Personen angegeben (95). Dies entspricht 29,4 % bis 33,0 % aller Patientinnen und Patienten mit EO. Diese Annahme basiert darauf, dass die milde EO 65 % bis 72,8 % aller EO-Fälle entspricht, während die sehbedrohende EO 2 % der Patientinnen und Patienten betrifft (95). In einer Studie, die die Häufigkeit und den Verlauf der Augenbeteiligung bei 346 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem

Morbus Basedow untersuchte, wiesen 5,8 % der Patientinnen und Patienten eine moderate bis schwere aktive EO auf (101). Diese Angabe bezieht sich allerdings auf die gesamte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow und nicht spezifisch auf die Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit EO (101).

Es bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der EO, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer (27, 28). In den USA ist die Prävalenz bei Frauen 8-mal so hoch wie bei Männern, in Japan etwa 3-mal so hoch (Tabelle 3-5). Für Deutschland und Europa liegen bislang keine geschlechterspezifischen Prävalenzdaten vor. Allerdings lässt die zuvor beschriebene höhere Inzidenz der EO bei Frauen in Europa darauf schließen, dass die Prävalenz in Deutschland und Europa bei Frauen ebenfalls höher ist als bei Männern.

Tabelle 3-5: Übersicht weltweit publizierter Kennzahlen zur Prävalenz der EO

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Schweregrad der EO	Prävalenz pro 100.000 Personen
Europa					
95	Bestimmung der Prävalenz durch eine Literaturrecherche	1992 bis 2011 ^a	Europa: Dänemark, N=494.833; Schweden, N = 3.526.246; Slowenien, N = 1.000.000	Alle	89,7 ^b bis 154,8 ^c
				Mittelschwer bis schwer	29,6 bis 44,5
USA					
28	Populationsbasierte Kohortenstudie von neudiagnostizierten EO-Fällen identifiziert durch den medizinisch diagnostischen Index des Rochester Epidemiology Project zur Bestimmung der Prävalenz in den USA	2020	USA, n = 83	Alle	65,09 Frauen: 114,5 Männer: 13,8
98	Retrospektive Studie unter Verwendung der Inovalon Administrative Deidentified Claims Database zu medizinischen und pharmazeutischen Ansprüchen	2019	USA, N = 170.000.000, n = 16.310	Mittelschwer bis schwer	44,1 ^d Frauen: 66,0 ^d Männer: 21,4 ^d
Japan					
27	Querschnittsstudie unter Verwendung landesweiter Daten zu Versicherungsansprüchen von JMDC Inc., Daten zu Krankenhausversicherungsansprüchen von MDV und landesweiter Populationsstatistik	2020	Japan n = 3.613 ^e	Alle ^f	37,58 ^e Frauen: 55,1 ^e Männer: 18,7 ^e

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Schweregrad der EO	Prävalenz pro 100.000 Personen
<p>a: Die Prävalenz der EO wurde in Perros et al. (95) basierend auf Inzidenzen der Studien Abraham-Nordling et al. (99), Laurberg et al. (29) und Zaletel et al. (100) in dieser Zeitspanne hergeleitet.</p> <p>b: Die Prävalenz der EO wurde aus der Inzidenz der EO aus Abraham-Nordling et al. (99) abgeleitet.</p> <p>c: Die Prävalenz der EO wurde basierend auf einer anteiligen Berechnung der Inzidenz des Morbus Basedow aus Zaletel et al. (100) und der Inzidenz der EO in Lauerberg et al. (29) abgeleitet.</p> <p>d: In der Studie wurden 2 Definitionen zur Klassifizierung der Erkrankung basierend auf ICD-Codes verwendet: eine spezifische und eine sensitive Definition. Die spezifische Definition enthält 5 medizinische Codes und 8 Prozedurcodes. Die hier dargestellten Werte entsprechen der breiter gefassten sensitiven Definition, die zusätzlich 25 medizinische Codes und 11 Prozedurcodes enthält. Die alters- und geschlechtsadjustierten Prävalenzraten wurden auf die Population der USA extrapoliert.</p> <p>e: In der Studie wurden 3 Definitionen zur Klassifizierung der Erkrankung verwendet: eine strikte, eine erweiterte und eine breite Definition. Die hier dargestellten Werte basieren auf der breiten Definition, die Patientinnen und Patienten einschließt, die entweder mindestens eine der folgenden Diagnosen aufweisen: „thyroid eye disease“, „Graves ophthalmopathy“ oder „thyrotoxic ocular protrusion“ oder eine Autoimmun- und/oder Schilddrüsenerkrankung (Hyperthyreose, Hypothyreose, chronische Thyreoiditis oder Morbus Basedow) in Kombination mit mindestens einem relevanten Augensymptom (Diplopie, Proptosis, Optikusneuritis oder optische Neuropathie).</p> <p>f: 12,4 % der Patientinnen und Patienten zeigen eine moderate bis schwere EO, 25,6 % befinden sich im akuten Krankheitsstadium und 74,4 % im chronischen Krankheitsstadium der EO.</p> <p>EO: Endokrine Orbitopathie; JMDC: Japan Medical Data Center Co. (alte Bezeichnung); k; MDV: Medical Data Vision Co., Ltd.; n: Ereignis; N: Studiengröße.</p>					

Die Krankheitsaktivität der EO, bestimmt anhand des CAS, wurde an verschiedenen europäischen EUGOGO Studienzentren ermittelt (siehe Tabelle 3-6) (102–104). Die aktuellste und größte multizentrische prospektive Beobachtungsstudie von Schuh et al. (104) ermittelte, dass sich 61,3 % der Patientinnen und Patienten mit EO im chronischen Krankheitsstadium befanden. Diese Angabe stimmt mit der Studie von Perros et al. (102) überein, die einen Anteil von 63,2 % chronischer EO berichtet. Eine frühere Studie aus dem Jahr 2003 ermittelte hingegen einen niedrigeren Anteil von 39,9 % chronischer EO (103). Im internationalen Vergleich zeigte eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2024, dass der Anteil der chronischen EO in der japanischen Bevölkerung mit 74,4 %¹ höher ist als in europäischen Kohorten (Tabelle 3-6) (27). Ein noch höherer Anteil an chronischer EO von 79,5 % wurde in einer Studie in den USA ermittelt, jedoch basierte diese auf einer sehr kleinen Stichprobe (n = 83) (Tabelle 3-6) (28).

¹ In der Studie wurden 3 Definitionen zur Klassifizierung der Erkrankung verwendet: eine strikte, eine erweiterte und eine breite Definition. Die hier dargestellten Werte basieren auf der breiten Definition.

Tabelle 3-6: Übersicht der Anteile von Patientinnen und Patienten mit aktiver und chronischer EO

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Anteil aktive EO	Anteil chronische EO
Europa					
104	Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie an EUGOGO Zentren ^a	September bis Dezember 2019	Europa, n = 432	38,7 %	61,3 %
102	Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie an EUGOGO Zentren	September bis Dezember 2012	Europa, n = 269	36,8 %	63,2 %
103	Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie an EUGOGO Zentren	September bis Dezember 2000	Europa, n = 152	60,1 %	39,9 %
USA					
28	Populationsbasierte Kohortenstudie von neudiagnostizierten EO-Fällen identifiziert durch den medizinisch diagnostischen Index des Rochester Epidemiology Project	2020	USA, n = 83 ^b	20,5 % ^c	79,5 %
Japan					
27	Querschnittsstudie unter Verwendung landesweiter Daten zu Versicherungsansprüchen von JMDC Inc., Daten zu Krankenhausversicherungsansprüchen von MDV und landesweiter Populationsstatistik	2013 bis 2020	Japan, n = 2.613 ^d	25,6 % ^d	74,4 % ^d
<p>a: Die Studie von Schuh et al. (104) basiert auf den Arbeiten von Perros et al.(102) und Prummel et al. (103). Im Folgenden werden daher die von Schuh et al. (104) ermittelten Werte herangezogen.</p> <p>b: Aufgrund dieser sehr kleinen Stichprobe werden die Angaben im Folgenden nicht herangezogen.</p> <p>c: Die angegebene Zahl ergibt sich als Differenz zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit chronischer EO.</p> <p>d: In der Studie wurden 3 Definitionen zur Klassifizierung der Erkrankung verwendet: eine strikte, eine erweiterte und eine breite Definition. Die hier dargestellten Werte basieren auf der breiten Definition die Patientinnen und Patienten einschließt, die entweder mindestens eine der folgenden Diagnosen aufweisen: „thyroid eye disease“, „Graves ophthalmopathy“ oder „thyrotoxic ocular protrusion“ oder eine Autoimmun- und/oder Schilddrüsenerkrankung (Hyperthyreose, Hypothyreose, chronische Thyreoiditis oder Morbus Basedow) in Kombination mit mindestens einem relevanten Augensymptom (Diplopie, Proptosis, Optikusneuritis oder optische Neuropathie).</p> <p>EO: Endokrine Orbitopathie; EUGOGO: European Group on Graves' orbitopathy; JMDC: Japan Medical Data Center Co. (alte Bezeichnung); MDV: Medical Data Vision Co.; n: Ereignis; N: Studiengröße</p>					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich

das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Teprotumumab		
Teilpopulation B Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	12.629 bis 18.986	11.256 bis 16.922
EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Alle Rechenschritte sind zusätzlich in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle beigelegt (105)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation umfasst gemäß dem AWG von Teprotumumab Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium (1). Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren werden in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Die Herleitung der Teilpopulation B erfolgt auf Basis der von der EUGOGO publizierten Prävalenz der mittelschweren bis schweren EO in Europa, da für Deutschland keine validen, öffentlich zugänglichen Daten verfügbar sind (Tabelle 3-5). Die Angaben der EUGOGO lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da der überwiegende Teil der analysierten Studienpopulationen aus Ländern mit vergleichbarer Versorgungsstruktur und Demographie stammt.

Basierend auf den herangezogenen Daten ergibt sich eine Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet für die Teilpopulation B von 11.256 bis 16.922 Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-8: Herleitung der GKV-Zielpopulation im AWG

	Anteil	Anzahl der Patientinnen und Patienten
Bevölkerungsstand in Deutschland \geq 18 Jahre ^a	100 %	69.602.098
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO ^b	0,0296 % bis 0,0445 %	20.602 bis 30.973
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium ^c	61,3 %	12.629 bis 18.986
GKV-Zielpopulation ^d	89,13 %	11.256 bis 16.922

EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
 Quellen: a: (106, 107 S. 1); b: (95 S. 3); c: (104 S. 4); d: (108 S. 6)
 Alle Rechenschritte sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle beigelegt (105).

Die in Tabelle 3-8 aufgeführten Herleitungsschritte zur Bestimmung der Zielpopulation werden nachfolgend erläutert.

Schritt 1: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO

Die derzeit bestverfügbare Schätzung zur Prävalenz der mittelschweren bis schweren EO in Deutschland beruht auf einer Stellungnahme der EUGOGO zur Einstufung der EO als seltene Erkrankung in Europa (95). Die dort angegebene Spanne der Prävalenz von 29,6 bis 44,5 pro 100.000 Personen (0,0296 % bis 0,0445 %) wird auf die erwachsene deutsche Bevölkerung übertragen (95 S. 3).

Hierzu wird der deutsche Bevölkerungsstand vom 30.09.2024 auf Grundlage des Mikrozensus 2022 herangezogen. Laut Statistischem Bundesamt belief sich die Einwohnerzahl der Bundesrepublik Deutschland auf 83.577.140 Personen (107 S. 1). Der Anteil der erwachsenen Bevölkerung beträgt 83,28 %, basierend auf den aktuellen Daten des Bevölkerungsstandes nach Altersgruppen im Jahr 2024 auf Basis des Mikrozensus 2022 (106 S. 1). Dies entspricht einer erwachsenen deutschen Bevölkerung von 69.602.098 Personen.

Es ergibt sich ein Anteil von 20.602 bis 30.973 prävalenten Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO in Deutschland.

Schritt 2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium

Zur Berechnung des Anteils der prävalenten Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium wird die Publikation von Schuh et al. (98) herangezogen. Diese europäische Studie, die unter anderem auch deutsche Studienzentren beinhaltet, gibt einen Anteil von 61,3 % der Patientinnen und Patienten an, die sich im chronischen Krankheitsstadium befinden (97 S. 4).

Somit ergibt sich eine Spanne von 12.629 bis 18.986 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Zur Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der GKV wird der aktuelle Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten für das Jahr 2024 verwendet. Im Jahr 2024 waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert (108 S. 6). Dies entspricht einem Anteil von 89,13 % an der deutschen Gesamtbevölkerung (107 S. 1).

Daraus ergibt sich eine Spanne von 11.256 bis 16.922 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium, die in der GKV versichert sind.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es wird angenommen, dass die Fallzahlen in den kommenden Jahren konstant bleiben. Dies gilt unter der Annahme, dass sich die Inzidenz- und Prävalenzraten der EO in den nächsten Jahren weiterhin stabil entwickeln. Aufgrund der prognostizierten Abnahme der Bevölkerungszahl (109) ist allerdings davon auszugehen, dass sich auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend leicht reduziert. Die Entwicklung der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation B bis 2031 ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Wesentliche Änderungen der GKV-Zielpopulation im AWG in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Bevölkerungsstand in Deutschland ^a	GKV-Zielpopulation in Teilpopulation B ^b
2025	83.431.200	11.236 bis 16.892
2026	83.284.000	11.216 bis 16.863
2027	83.136.000	11.197 bis 16.833
2028	82.985.400	11.176 bis 16.802
2029	82.838.100	11.156 bis 16.772
2030	82.695.700	11.137 bis 16.743
2031	82.553.700	11.118 bis 16.715

a: Prognose der deutschen Gesamtbevölkerung basierend auf den Ergebnissen der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024) (109). Der Anteil Erwachsener an der Gesamtbevölkerung von 83,28 % (106) in den Berechnungen für das Jahr 2024 in Schritt 1 wurde auch für die Folgejahre angenommen.

b: Die Schritte 1 bis 3 wurden auf die jeweils prognostizierte Bevölkerungszahl pro Jahr angewendet.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Alle Rechenschritte sind zusätzlich in einer Excel-Tabelle dargestellt und dem Dossier als Quelle beigelegt (105).

Somit ergibt sich eine Abnahme der GKV-Zielpopulation bis 2031 um 138 bis 207 Patientinnen und Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Teprotumumab Teilpopulation B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Gering	11.256 bis 16.922

EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV innerhalb des AWG. Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium stehen derzeit keine medikamentösen Therapien zur Verfügung. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an zielgerichteten medikamentösen Therapien im AWG.

Teprotumumab weist im Vergleich zur ZVT in der Teilpopulation B einen **geringen Zusatznutzen** auf (siehe Modul 4B).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.1 und Abschnitt 3.2.2) wurden internetbasierte, nicht-systematische Recherchen nach wissenschaftlichen Übersichtsarbeiten, Originalpublikationen und Leitlinien durchgeführt und an den entsprechenden Stellen referenziert.

Für die Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) wurde ebenfalls eine internetbasierte, nicht-systematische Recherche nach wissenschaftlichen Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. 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>.
2. 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>.

3. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022; 292 (5): 692–716. <https://doi.org/10.1111/joim.13524>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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.
8. 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>.
9. 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>.
10. Smith TJ. TSHR-IGF-1R complex drives orbital fibroblast misbehavior in thyroid eye disease. *Co-endocrinology.* 2024; 31 (5): 177–83.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Buonfiglio F, Ponto KA, Pfeiffer N, et al. Redox mechanisms in autoimmune thyroid eye disease. *Autoimmun Rev.* 2024; 23 (5): 103534. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103534>.
16. 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>.
17. 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>.

18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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>.
23. Krause G, Eckstein A, Schüle R. Modulating TSH Receptor Signaling for Therapeutic Benefit. *Eur Thyroid J*. 2020; 9 (Suppl 1): 66–77. <https://doi.org/10.1159/000511871>.
24. Nivean PD, Madhivanan N, Kumaramanikavel G, et al. Understanding the clinical and molecular basis of thyroid orbitopathy: a review of recent evidence. *Hormones (Athens)*. 2024; 23 (1): 25–34. <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00498-8>.
25. Li X, Li S, Fan W, et al. Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. *Int Ophthalmol*. 2023; 43 (4): 1437–49. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02537-6>.
26. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2010; 20 (7): 777–83. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1634>.
27. Watanabe N, Kozaki A, Inoue K, et al. Prevalence, Incidence, and Clinical Characteristics of Thyroid Eye Disease in Japan. *J Endocr Soc*. 2024; 8 (1): bvad148. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad148>.
28. Rachmasari KN, Hamadi D, Thapa P, et al. The Epidemiology of Thyroid Eye Disease in Olmsted County, Minnesota, 2005-2020. *Thyroid*. 2024; k. A. (k. A.): k. A. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0304>.
29. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, et al. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (7): 2325–32. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1275>.
30. Levy N, Leiba H, Landau K, et al. Clinical profile of 80-year-old and older thyroid eye disease patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260 (8): 2727–36. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05627-4>.
31. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011; 12 (8): 564–75. <https://doi.org/10.2174/138920211798120844>.
32. Cao J-M, Wang N, Hou S-Y, et al. Epigenetics effect on pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol*. 2021; 14 (9): 1441–8. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.09.22>.

33. Wiersinga WM. Etiology and Pathogenesis of Graves' Orbitopathy. In: Gooris PJ, Mourits MP, Bergsma J (Ed). *Surgery in and around the Orbit*. Cham: Springer International Publishing; 2023. S. 279–285. https://doi.org/10.1007/978-3-031-40697-3_16.
34. Khong JJ, Finch S, Silva C de, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (7): 2711–20. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4294>.
35. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (12): 4873–80. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1402>.
36. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and Risk of Graves' Disease. *JAMA*. 1993; 269 (4): 479. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500040045034>.
37. Sadeghi-Tari A, Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, et al. Effect of smoking on retrobulbar blood flow in thyroid eye disease. *Eye (Lond)*. 2016; 30 (12): 1573–8. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.184>.
38. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TTJM, et al. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2011; 21 (2): 177–81. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0218>.
39. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: a systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2020; 9 (1): 201. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01459-7>.
40. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (11): 733–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00238-2).
41. Cardo C, Bernardo Santos R, Pinotti Pedro Miklos AB, et al. The relationship between cholesterol levels and thyroid eye disease. *Eur Thyroid J*. 2025. <https://doi.org/10.1530/ETJ-24-0133>.
42. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55 (3): 283–303. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01349.x>.
43. Dolman PJ. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018; 34 (4S Suppl 1): S34-S40. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001150>.
44. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008 ; 58(3):273-85. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>.
45. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155 (3): 387–9. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02230>.
46. Bahn RS, Gorman CA. Choice of Therapy and Criteria for Assessing Treatment Outcome in Thyroid-associated Ophthalmopathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*

- of North America. 1987; 16 (2): 391–407. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30485-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30485-7).
47. Wiersinga WM, Prummel MF, Mourits MP, et al. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Thyroid*. 1991; 1 (4): 357–60. <https://doi.org/10.1089/thy.1991.1.357>.
 48. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol*. 1977; 83 (5): 725–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(77\)90140-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(77)90140-4).
 49. Rundle FF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clinical Science*. 1945; 5 (3-4): 177–94.
 50. Cruz AAV, Guimarães JA, Garcia DM. Rundle's Curve: A Useful Construct That Does Not Fit All. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023; 39 (6S): S40-S45. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002402>.
 51. 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>.
 52. 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>.
 53. Topilow NJ, Tran AQ, Koo EB, Alabiad CR. Etiologies of Proptosis: A review. *Intern Med Rev (Wash D C)*. 2020. <https://doi.org/10.18103/imr.v6i3.852>.
 54. Mishra S, Sharma Luitel S, Das S, Singh A. An approach to proptosis: A review. *HJOP*. 2023; 17 (2): 48–55. https://doi.org/10.4103/hjo.hjo_13_23.
 55. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362 (8): 726–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0905750>.
 56. 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>.
 57. 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>.
 58. Rashad R, Pinto R, Li E, et al. Thyroid Eye Disease. *Life (Basel)*. 2022; 12 (12): 2084. <https://doi.org/10.3390/life12122084>.
 59. Kahaly GJ, Müller-Forell W, Förster GJ, et al. Imaging in Graves' Ophthalmopathy. In: Melmed S, Bahn RS (Ed). *Thyroid Eye Disease*. Boston, MA: Springer US; 2001. S. 137–162. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1447-3_9.
 60. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (12): 3704–20. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646>.
 61. Grixti L, Lane LC, Pearce SH. The genetics of Graves' disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024; 25 (1): 203–14. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09848-8>.
 62. Keserü M, Dulz S. Lagophthalmus. In: Keserü M, Dulz S (Ed). *Lidchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2025. S. 77–84. https://doi.org/10.1007/978-3-662-70051-8_7.

63. Dagi LR, Zoumalan CI, Konrad H, et al. Correlation between extraocular muscle size and motility restriction in thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2011; 27 (2): 102–10. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181e9a063>.
64. Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, Perry JD. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017; 12 (2): 111–21. <https://doi.org/10.1080/17469899.2017.1276444>.
65. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91 (4): 455–8. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.094607>.
66. Chu M, Sung J, Song M, et al. Intraocular pressure improvement in patients receiving teprotumumab for the treatment of thyroid eye disease: a case series. *J Med Case Rep.* 2022; 16 (1): 195. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03375-x>.
67. Spierer A, Eisenstein Z. The role of increased intraocular pressure on upgaze in the assessment of Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 1991; 98 (10): 1491–4. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(91\)32100-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32100-6).
68. Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop PHLT. Dysthyroid Optic Neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018; 34 (4S Suppl 1): S60-S67. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001146>.
69. Soni CR, Johnson LN. Visual neuropraxia and progressive vision loss from thyroid-associated stretch optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol.* 2010; 20 (2): 429–36. <https://doi.org/10.1177/112067211002000226>.
70. Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, Elliott A. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84 (6): 600–5. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.6.600>.
71. Potvin ARGG, Pakdel F, Saeed P. Dysthyroid Optic Neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023; 39 (6S): S65-S80. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002555>.
72. Johnson BT, Jameyfield E, Aakalu VK. Optic neuropathy and diplopia from thyroid eye disease: update on pathophysiology and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2021; 34 (1): 116–21. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000894>.
73. Gooris, PJ, Mourits, MP and Bergsma, J (Ed). *Surgery in and around the Orbit.* Cham: Springer International Publishing; 2023.
74. Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N, et al. Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106 (17): 283–9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0283>.
75. Ponto KA, Hommel G, Pitz S, et al. Quality of life in a german graves orbitopathy population. *Am J Ophthalmol.* 2011; 152 (3): 483-490.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.02.018>.
76. Lee TC, Radha-Saseendrakumar B, Delavar A, et al. Evaluation of Depression and Anxiety in a Diverse Population With Thyroid Eye Disease Using the Nationwide NIH All of Us Database. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023; 39 (3): 281–7. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002318>.
77. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, et al. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (1): 145–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3119>.

78. Bello OM, Druce M, Ansari E. Graves' ophthalmopathy: the clinical and psychosocial outcomes of different medical interventions - a systematic review. *BMJ Open Ophthalmol.* 2024; 9 (1): 1–5. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-001515>.
79. Ferløv-Schwensen C, Brix TH, Hegedüs L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. *Thyroid.* 2017; 27 (12): 1475–80. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0365>.
80. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, et al. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *J Ophthalmol.* 2015; 2015 : 249125. <https://doi.org/10.1155/2015/249125>.
81. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54 (3): 391–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x>.
82. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, et al. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82 (7): 773–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.7.773>.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-338. [unveröffentlicht]. 2024.
84. Harrad R. Management of strabismus in thyroid eye disease. *Eye (Lond).* 2015; 29 (2): 234–7. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.282>.
85. Jun B, Subramanian PS. Strabismus in Thyroid Eye Disease. In: Douglas RS, McCoy AN, Gupta S (Ed). *Thyroid Eye Disease*. New York, NY: Springer New York; 2015. S. 99–114. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1746-4_10.
86. Douglas RS, Wang Y, Dailey RA, et al. Teprotumumab in Clinical Practice: Recommendations and Considerations From the OPTIC Trial Investigators. *J Neuroophthalmol.* 2021; 41 (4): 461–8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001134>.
87. Braun TL, Bhadkamkar MA, Jubbal KT, et al. Orbital Decompression for Thyroid Eye Disease. *Semin Plast Surg.* 2017; 31 (1): 40–5. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1598192>.
88. Guedes Mota C, Brandão P, Maleita D, et al. Outcomes of Orbital Decompression Surgery for Thyroid Eye Disease: Clinical and Computed Tomography-Based Analysis. *Sociedade Portuguesa De Oftalmologia.* 2024; 48 (2): 81–92. <https://doi.org/10.48560/rspo.32537>.
89. Fichter N, Guthoff RF, Schittkowski MP. Orbital decompression in thyroid eye disease. *ISRN Ophthalmol.* 2012; 2012 : 739236. <https://doi.org/10.5402/2012/739236>.
90. Rootman DB, Golan S, Pavlovich P, Rootman J. Postoperative Changes in Strabismus, Ductions, Exophthalmometry, and Eyelid Retraction After Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2017; 33 (4): 289–93. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000758>.
91. Wan MJ, Hunter DG. Complications of strabismus surgery: incidence and risk factors. *Semin Ophthalmol.* 2014; 29 (5-6): 421–8. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.959190>.

92. Oestreicher J, Mehta S. Complications of blepharoplasty: prevention and management. *Plast Surg Int.* 2012; 2012 : 252368. <https://doi.org/10.1155/2012/252368>.
93. 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>.
94. Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology.* 2022; 129 (4): 438–49. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.10.017>.
95. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0625-1>.
96. Boulakh L, Nygaard B, Bek T, et al. Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark. *JAMA Ophthalmol.* 2022; 140 (7): 667–73. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.1002>.
97. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1994; 92 : 477–588.
98. Stan MN, Wagner LH, Rachmasari KN, et al. Epidemiology and Management of Moderate to Severe Thyroid Eye Disease in the United States: Analysis of a Healthcare Claims Database. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024; k. A. (k. A.): 1–8. <https://doi.org/10.1111/cen.15183>.
99. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (6): 899–905. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0548>.
100. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011; 52 (5): 615–21. <https://doi.org/10.3325/cmj.2011.52.615>.
101. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (4): 1443–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3873>.
102. Perros P, Žarković M, Azzolini C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99 (11): 1531–5. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>.
103. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148 (5): 491–5. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480491>.
104. Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, et al. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). *Br J Ophthalmol.* 2024; 108 (2): 294–300. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322442>.
105. Amgen. Berechnung zur Epidemiologie und Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet. [unveröffentlicht]. 2026.

106. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Altersgruppen (2011 bis 2024); Stand 20. Juni 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
107. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2024; Stand 20. Juni 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>.
108. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13); Stand 26. März 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 30.06.2025]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
109. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung; BEV-VARIANTE-02 Geburtenrate, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2026 [Zugriff: 23.01.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/3f062a12>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben*

werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Zyklisch	8	1	8
Teilpopulation B: Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>EO: Endokrine Orbitopathie</p> <p>Quelle: (1)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-11 zeigt den Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel Teprotumumab und die vom G-BA benannte ZVT beobachtendes Abwarten (2) für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Teprotumumab wurden der Fachinformation entnommen (1).

Für die Berechnung des Arzneimittelverbrauchs nach Körpergewicht wurden die Angaben des Statistischen Bundesamtes herangezogen. Basierend auf dem Mikrozensus für das Jahr 2021 ergibt sich für eine durchschnittliche erwachsene Frau ein mittleres Körpergewicht von 69,2 kg und für einen erwachsenen Mann von 85,9 kg (3). Der entstehende Verwurf wird bei der Kalkulation des Verbrauchs rechnerisch miteinbezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Teprotumumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Teprotumumab intravenös mit einer initialen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht gefolgt von 20 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen, die jeweils über 60 bis 90 Minuten verabreicht werden (1).

Somit ergeben sich insgesamt 8 Behandlungen bzw. 8 Behandlungstage (1 Behandlung × 8 Behandlungstage) pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Der G-BA erläutert in seiner Bestimmung der ZVT, dass eine engmaschige Kontrolle und falls erforderlich eine adäquate Therapie dem beobachtendem Abwarten entspricht (2).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige

Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebene n-falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	8	Anfangsdosis: 692 mg für eine Frau und 859 mg für einen Mann (10 mg/kg KG ^a) Weitere Gaben: 1.384 mg für eine Frau und 1.718 mg für einen Mann (20 mg/kg KG ^a)	Unter Berücksichtigung verfügbarer Wirkstärken: Für Frauen: 11.500 mg (= 1 × 2 × 500 mg + 7 × 3 × 500 mg) Für Männer: 15.000 mg (= 1 × 2 × 500 mg + 7 × 4 × 500 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Beruht auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 69,2 kg für eine erwachsene Frau und von 85,9 kg für einen erwachsenen Mann (3). EO: Endokrine Orbitopathie; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm Quellen: (1, 3)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin und Patienten sind die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patientin bzw. Patienten und Jahr. Für die Berechnung des Jahresverbrauchs des Arzneimittels wird jeweils eine therapeutisch angemessene und für die GKV kosteneffiziente Packung bzw. Packungskombination verwendet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Teprotumumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Teprotumumab intravenös mit einer initialen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht gefolgt von 20 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen, die jeweils über eine Zeitdauer von 60 bis 90 Minuten verabreicht werden (1). Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 69,2 kg bei Frauen und von 85,9 kg bei Männern (3) ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 692 mg bzw. 859 mg für die Initialdosis sowie 1.384 mg bzw. 1.718 mg für die weiteren Gaben.

Unter Berücksichtigung verfügbarer Wirkstärken und des damit entstehenden Verwurfs ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 11.500 mg pro Patientin (= 1 × 2 Packungen × 500 mg pro Packung + 7 × 3 Packungen × 500 mg pro Packung) und von 15.000 mg pro Patienten (= 1 × 2 Packungen × 500 mg pro Packung + 7 × 4 Packungen × 500 mg pro Packung) pro Jahr.

Bei einer Packungsgröße von 500 mg entspricht dies 23 Packungen pro Jahr bei Frauen und 30 Packungen pro Jahr bei Männern.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Beobachtendes Abwarten

Die Kosten für die ZVT beobachtendes Abwarten können nicht näher quantifiziert werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme

der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Teprotumumab (TEPEZZA [®] , Amgen GmbH), PZN: 19694005	7.415,04 € (500 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück)	6.993,09 [1,77 ^a ; 420,18 ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b Stand Lauer-Taxe: 01.03.2026 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: (4)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Apothekenverkaufspreise (AVP) wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.03.2026) entnommen und beruhen auf dem Mehrwertsteuersatz von 19 % (4). Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gemäß § 130 und § 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt.

Es wurde für alle Arzneimittel ein Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € abgezogen.

Für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel (§ 130a Abs. 1 SGB V) wurde ein Rabatt von 7 % auf den Herstellerabgabepreis abgezogen.

Die einzelnen Preiskomponenten der herangezogenen Packungen für die medikamentösen Therapien aus Tabelle 3-13 sind der nachfolgenden Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Übersicht über die einzelnen Preiskomponenten

Bezeichnung der Therapie	Herstellerabgabepreis in Euro	Herstellerabschlag in Euro	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis nach Rabatten in Euro
Teprotumumab (TEPEZZA Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Amgen GmbH), PZN: 19694005	6.002,61	420,18	6.041,14	1,77	7.415,04	6.993,09

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	8
		Untersuchung des Hörvermögens mittels Audiogramm	1	4 bis 5
		Beobachtung und Betreuung	1	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel wurden die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert (1). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Teprotumumab

Die Behandlung mit Teprotumumab bedarf keiner Prä- oder Postmedikation. Das Hörvermögen der Patientinnen und Patienten ist mittels Audiogramm vor Beginn der Behandlung (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.

Die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern ist pro Infusion erforderlich. Diese GKV-Leistung fällt einmal pro Behandlungstag an, d. h. 8-mal pro Jahr. Patientinnen und Patienten sollten während der Infusion und bis 90 Minuten nach Abschluss der Infusion engmaschig überwacht werden. Diese GKV-Leistung fällt 1-mal pro Behandlungstag an, d. h. 8-mal pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Herstellung parenteraler Zubereitungen

Die Berechnung der Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen sind aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten mit hohen Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund werden diese im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	56,44
Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (GOP 09320)	18,60
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition Quellen: (5)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zusätzliche GKV-Leistungen

Untersuchung des Hörvermögens mittels Audiogramm

Für die Untersuchung des Hörvermögens mittels Audiogramm wird eine „Tonschwellenaudiometrische Untersuchung“ mit der Gebührenordnungsposition (GOP) 09320 aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 1. Quartal 2026 herangezogen (5).

Beobachtung und Betreuung

Für die Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden wird die GOP 01510 aus dem EBM der KBV mit dem Stand vom 1. Quartal 2026 herangezogen (5).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Beobachtung und Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	451,52
		Untersuchung des Hörvermögens mittels Audiogramm	74,40 bis 93,00
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt. EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (5)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Frauen: 160.841,07 Männer: 209.792,70	525,92 bis 544,52	0,00 ^a	Frauen: 161.366,99 bis 161.385,59 Männer: 210.318,62 bis 210.337,22
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.</p> <p>EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen: (4–6)</p>					

Die in Tabelle 3-18 dargestellten Kosten basieren auf dem in der Fachinformation beschriebenen Behandlungsmodus sowie dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten in Form des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 und des Apothekenabschlags nach § 130 SGB V. Für Teprotumumab ergeben sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium, GKV-relevante Jahrestherapiekosten von 161.366,99 € bis 161.385,59 € pro Patientin bzw. 210.318,62 € bis 210.337,22 € pro Patienten.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation in Deutschland

Teprotumumab ist zugelassen zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren EO bei Erwachsenen. In Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV mit einem therapeutische bedeutsamen Zusatznutzen für die vom G-BA bestimmte Teilpopulation B auf 11.256 bis 16.922 geschätzt.

Bis zur Zulassung von Teprotumumab gab es für die vorliegende Teilpopulation keine medikamentöse Therapieoptionen.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist aufgrund der sich verändernden Behandlungsalgorithmen auch im Zusammenspiel mit der vorherigen akuten Krankheitsphase zurzeit jedoch nicht möglich.

Kontraindikation

Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Teprotumumab kontraindiziert ist, ist gering und hat somit nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile.

Therapieabbrüche

In der Phase IV Studie HZNP-TEP-403 wurden 42 Patientinnen und Patienten mit Teprotumumab über 24 Wochen behandelt. Die Behandlungsphase schlossen 39 (92,9 %) Patientinnen und Patienten vollständig ab. Bei 2 (4,8%) Patientinnen und Patienten erfolgte ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit anschließendem Verlust für die Nachbeobachtung (Lost-to-Follow-Up). 1 Person wurde in den Teprotumumab-Arm randomisiert, trat jedoch vor Erhalt der Studienmedikation von der Studie zurück (7).

Patientenpräferenz

Es ist zu erwarten, dass Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Behandlung gegenüber einer chirurgischen Intervention bevorzugen.

Aufteilung nach ambulanten / stationärem Versorgungsanteil

Es wird erwartet, dass die Behandlung mit Teprotumumab überwiegend ambulant erfolgen wird.

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Teprotumumab ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte daher nicht abschließend möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich aus Sicht von Amgen keine Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen zu Teprotumumab sowie der vom G-BA definierten ZVT wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen (1). Die Preisinformationen für das zu bewertende Arzneimittel wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.03.2026) entnommen und die Jahrestherapiekosten berechnet (4). Die Identifikation zusätzlicher GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation (1) erfolgte auf Grundlage der in der Hilfstaxe (8) sowie im EBM-Katalog beschriebenen abrechnungsfähigen Leistungen. Die monetäre Bewertung der zusätzlich berücksichtigten GKV-Leistungen erfolgte auf Basis des EBM-Katalogs (Stand: 1. Quartal 2026) (5) sowie der Lauer-Taxe (4).

Informationen über Kontraindikationen und Therapieabbrüche stammen aus der Fachinformation von Teprotumumab beziehungsweise dem Studienbericht der Zulassungsstudie (1, 7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

1. 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>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-338. [unveröffentlicht]. 2024.
3. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
4. Lauer-Fischer. LAUER-TAXE Auszug zu Teprotumumab 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 01.03.2026 [Zugriff:

- 27.02.2026]. URL:
<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 07.01.2026]. URL:
<https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.
 6. Amgen. Berechnung der Therapiekosten im Anwendungsgebiet: Teilpopulation B. [unveröffentlicht]. 2026.
 7. Horizon Therapeutics. Clinical Study Report: A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease, Clinical Study Report (29.06.2023). [unveröffentlicht]. 2023.
 8. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_39_Ergaenzungsvereinbarung_gueltig_ab_01.11.2025.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind dem Anhang I und Anhang III B der Produktinformation von TEPEZZA® entnommen worden (1, 2).

Anforderung an die Behandlung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der endokrinen Orbitopathie eingeleitet und überwacht werden. Es darf nur durch eine medizinische Fachkraft und unter Aufsicht eines Arztes mit Zugang zu geeigneter medizinischer Versorgung zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen angewendet werden.

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

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.

Empfohlene Prämedikation

Bei Patienten, bei denen während der ersten zwei Teprotumumab-Infusionen sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion aufgetreten sind, wird empfohlen, eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum, einem Antipyretikum und/oder einem Cortikosteroid-Präparat anzuwenden und/oder für alle Folgeinfusionen eine geringere Infusionsgeschwindigkeit zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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 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.
- Vor der Infusion:
 - Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden.
 - Die rekonstituierte Lösung muss mit einer 9 mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %) weiter verdünnt 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.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

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.

Nach dem Überwachungszeitraum ist den Patienten anzuraten, bei Symptomen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich transienter Hypertonie, Wärmegefühl, Tachykardie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Abdominalschmerz, Myalgie, Palpitationen, Ausschlag, taktiler Halluzinationen, Schlaflähmung, Nasenverstopfung, Urtikaria oder Diarrhö, ihren jeweiligen Arzt aufzusuchen.

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.

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 potentiell Risiko für additive Effekte hinsichtlich einer Hörstörung besteht.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Teprotumumab und Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu Muskelspasmen führen (z. B. Thyreostatika, Fluorchinolone, Statine), festgestellt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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).

Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teprotumumab und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 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. Patienten sind anzuweisen, umgehend medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn bei ihnen während der Therapie Anzeichen oder Symptome einer Hörstörung auftreten. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine effektive Verhütungsmethode anwenden und ihren behandelnden Arzt umgehend kontaktieren, wenn sie schwanger werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,05 mg Polysorbat 20 pro 10,5 ml rekonstituiertem Volumen. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Teprotumumab mittels proteolytischen Katabolismus aus dem Blutkreislauf ausgeschieden wird, sind keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teprotumumab in die Muttermilch übergeht. Bei Tieren induzierte Teprotumumab eine Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll deshalb eine Anwendung von Teprotumumab während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Bisher wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkungen von Teprotumumab auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Bei Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter wurden im Rahmen klinischer Studien menstruelle Erkrankungen (Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, starke Menstruationsblutung, Hypomenorrhoe, unregelmäßige Menstruation) berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TEPEZZA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Teprotumumab wurden Ermüdung (Fatigue) und Kopfschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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 nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Teprotumumab entnommen worden:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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 nachfolgenden Informationen sind dem Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von TEPEZZA[®] entnommen worden (1). Neben den üblichen Maßnahmen, wie Einreichung einer aktualisierten Version des Risk-Management-Plans (RMP), sind folgende Maßnahmen umzusetzen:

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Anwendung von TEPEZZA in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmittel, Vertriebsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms, mit der jeweiligen nationalen Behörde abstimmen.

Ziel des Schulungsprogramms ist:

- Bereitstellung von Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen zu den Risiken von Hörstörung und embryofetaler Toxizität.

- Bereitstellung von Informationen für Patienten zu den Risiken von Hörstörung und embryofetaler Toxizität.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem TEPEZZA vermarktet wird, alle Angehörige von Gesundheitsberufen, die an der Versorgung von Patienten, die mit TEPEZZA behandelt werden sollen, beteiligt sind, Zugriff auf das folgende Schulungspaket haben:

- Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Informationspaket für Patienten

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hyperglykämie	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos: <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung, Patienten vor der Infusion und während der Behandlung auf erhöhte Blutzuckerwerte und Symptome einer Hyperglykämie zu untersuchen sowie sicherzustellen, dass Patienten mit Hyperglykämie oder bereits bestehendem Diabetes vor und während der Behandlung mit Teprotumumab eine angemessene Blutzuckerkontrolle erhalten und den Blutzucker 6 Monate lang nach Abschluss der Behandlung mit 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Teprotumumab überwachen, findet sich in der Produktinformation Abschnitt 4.4.</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	
Exazerbation einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung, Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung auf einen Erkrankungsschub zu überwachen und bei Verdacht auf eine Exazerbation einer entzündlichen Darmerkrankung das Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen, findet sich in der Produktinformation in Abschnitt 4.4. <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	Keine
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung, bei Patienten mit unmittelbarer Überempfindlichkeitsreaktion eine Prämedikation zu verabreichen und/oder alle nachfolgenden Infusionen langsamer zu verabreichen, ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Produktinformation enthalten. • Die Anweisung, die Patienten während der gesamten Infusion und 90 Minuten nach der Behandlung zu überwachen, die Infusion je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion zu unterbrechen oder abbrechen und die Reaktion angemessen zu behandeln, ist in Abschnitt 4.4 der Produktinformation enthalten. • Hinweise zu den Anzeichen und Symptomen infusionsbedingter Reaktionen und zur Bedeutung der sofortigen Meldung an den Arzt bzw. des Aufsuchens medizinischer Hilfe finden sich in der Gebrauchsinformation Abschnitt 2. • Hinweise zur Bedeutung der sofortigen Meldung infusionsbedingter Reaktionen an den Arzt oder 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>das Pflegepersonal finden sich in der Gebrauchsinformation Abschnitt 4.</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	
Hörstörung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation zur Hörstörung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es werden Empfehlungen in Abschnitt 4.4 der Produktinformation gegeben: <ul style="list-style-type: none"> - den Patienten zu raten, Symptome eines veränderten Hörvermögens unverzüglich ihrem Arzt zu melden - das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung bei Patienten mit vorbestehenden Hörstörungen abzuwägen - das Hörvermögen der Patienten vor Beginn der Behandlung (erste Infusion), während der Behandlung (um die dritte oder vierte Infusion herum) und nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab zu beurteilen - bei Bedarf zusätzliche audiometrische Untersuchungen durchzuführen, wenn bei einem Patienten während der Behandlung subjektive Hörveränderungen auftreten, und das Hörvermögen dieser Patienten bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung zu überwachen - Teprotumumab bei Patienten abzusetzen, die einen Hörverlust erleiden, der einen Eingriff erfordert, ihre Fähigkeit zur Selbstversorgung einschränkt oder als schwerwiegend eingestuft wird - den Patienten zu raten, während der Behandlung mit dem Rauchen aufzuhören und Lärm hoher Intensität zu vermeiden, und dass der Blutdruck vor und während der Behandlung mit Teprotumumab angemessen eingestellt werden sollte - Vorsicht bei der gleichzeitigen Verabreichung von Teprotumumab bei Patienten, die gleichzeitig Therapien erhalten, die bekanntermaßen ototoxisch sind 	Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen Patientenleitfaden

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise zur Bedeutung der schnellstmöglichen Meldung von Veränderungen des Hörvermögens an den Arzt finden sich in den Abschnitten 2 und 4 der Gebrauchsinformation. <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	
Bedeutende potenzielle Risiken		
Neu auftretende entzündliche Darmerkrankung	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	Keine
Embryofetale Toxizität	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.3, 4.4, 4.6 und 5.3 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung von Teprotumumab in der Schwangerschaft ist in der Produktinformation in Abschnitt 4.3 kontraindiziert. • Die Empfehlung, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Teprotumumab eine effektive Verhütungsmethode anwenden sollten, findet sich in der Produktinformation in Abschnitt 4.4. • Die Empfehlung, dass Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung und mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Teprotumumab eine effektive Verhütungsmethode anwenden sollten (eine Methode, die in weniger als 1 % der Fälle zu einer Schwangerschaft führt), ist in der Produktinformation in Abschnitt 4.6 enthalten. <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen Patientenleitfaden

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ^a	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen		
Verträglichkeit bei erneut behandelten Patienten	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitt 4.2 Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos: <ul style="list-style-type: none"> • Die Empfehlung, dass zusätzliche Dosen nicht verabreicht werden sollten, wenn mit dem Behandlungsschema für Teprotumumab kein Ansprechen erreicht wird, findet sich in der Produktinformation in Abschnitt 4.2. Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht 	Keine
Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fach- und Produktinformation (1, 2) von Teprotumumab (TEPEZZA®) sowie dem RMP (3) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Amgen. TEPEZZA: EPAR - Produktinformation [online]. Stand: 14.07.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tepezza-epar-product-information_de.pdf.
2. 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>.
3. Amgen. European Union Risk Management Plan. Teprotumumab (TEPEZZA®); Stand: 24.04.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/tepezza-epar-risk-management-plan_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der

Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Art der Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Dieses Arzneimittel muss als intravenöse Infusion angewendet werden. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolus-Injektion angewendet werden. • Vor der Infusion: <ul style="list-style-type: none"> - Das Pulver muss mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. - Die rekonstituierte Lösung muss mit einer 9 mg/ml Natriumchlorid Infusionslösung (0,9 %) weiter verdünnt 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. <p>(Seite 3; Abschnitt 4.2)</p>	Ja
2	Überwachung der Behandlung	Infusionsreaktionen können bei jeder Infusion oder innerhalb von 90 Minuten nach einer Infusion auftreten. Patienten sollten während der Infusion und bis 90 Minuten	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>nach Abschluss der Infusion engmaschig überwacht werden.</p> <p>Nach dem Überwachungszeitraum ist den Patienten anzuraten, bei Symptomen einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich transienter Hypertonie, Wärmegefühl, Tachykardie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Abdominalschmerz, Myalgie, Palpitationen, Ausschlag, taktiler Halluzinationen, Schlaflähmung, Nasenverstopfung, Urtikaria oder Diarrhö, ihren jeweiligen Arzt aufzusuchen.</p> <p>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.</p> <p>(Seite 4, Abschnitt 4.4)</p>	
3	Überwachung des Hörvermögens	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>(Seite 4–5, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Überwachung der Glukosewerte	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). Die Überwachung der Glukosewerte im Blut wird für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab empfohlen. (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Überwachung entzündliche Darmerkrankung	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. (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Kontrazeption	Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teprotumumab und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Nein
7	Weitere Vorsichtsmaßnahmen	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. (Seite 6, Abschnitt 4.4)	Nein
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-20 wurden der Fachinformation von Teprotumumab (TEPEZZA®) mit Stand Juni 2025 entnommen (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM-Katalog der KBV mit Stand 1. Quartal 2026 verwendet (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. 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>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026 [online]. 2026 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden

Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects	HZNP-TEP-102 ClinicalTrials.gov NCT06563856 (1)	abgeschlossen		ja	(2)	37	0
2	A Multicenter, Double-Masked, Placebo-Controlled, Efficacy And Safety Study Of RV 001, An Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) By Intravenous (IV) Infusion In Patients Suffering From Active Thyroid Eye Disease (TED)	TED01RV ClinicalTrials.gov NCT01868997 (3)	abgeschlossen		ja	(4)	87 ^b	19
3	A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Active Thyroid Eye Disease	HZNP-TEP-301 (OPTIC) ClinicalTrials.gov NCT03298867 (5)	abgeschlossen		ja	(4)	83	22

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Num-mer	Studientitel	Name des Studien-registers/der Stu-dienergebnisdaten-bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prü-fungsteilnehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prü-fungsteilnehmer an deutschen Prüf-stellen
4	A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial Evaluating HZN-001 (teprotumumab) Treatment in Japanese Patients with Active Thyroid Eye Disease	HZNP-TEP-303 (OPTIC-J) WHO-ICTRP JPRN-jRCT2031210453 (6)	abgeschlos-sen		ja	(7)	54	0
5	Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001)	HZNP-TEP-401 ClinicalTrials.gov NCT04040894 (8)	abgeschlos-sen		ja	(9)	23	0
6	A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients With Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab	HZNP-TEP-402 ClinicalTrials.gov NCT05002998 (10) Clinical Trials Information System 2024-515090-96-00 (11)	laufend	15.08.2023	nein	(12)	312	61
7	A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease	HZNP-TEP-403 ClinicalTrials.gov NCT04583735 (13)	abgeschlos-sen		ja	(4)	62	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Num-mer	Studientitel	Name des Studien-registers/der Stu-dienergebnisdaten-bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prü-fungsteilnehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prü-fungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
8	A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HZN-001 in Treating Japanese Participants with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease	HZNP-TEP-304 WHO-ICTRP jRCT2031220730 (14)	laufend	07.08.2025	nein	(15)	107	0
9	A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Teprotumumab in Participants with Moderate-to-Severe Active Thyroid Eye Disease	HZNP-TEP-305 ClinicalTrials.gov NCT06248619 (16)	laufend	10.07.2025	nein	(17)	89	2
Gesamt							854	104
In Prozent (%)								12,18 %
<p>^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>^b In der Studie TED01RV wurden insgesamt 88 Personen randomisiert. 1 Person trat noch vor Erhalt der Studienmedikation freiwillig von der Studie zurück, weswegen sich die ITT-Population aus 87 Personen zusammensetzt.</p> <p>^c Die im CTD Abschnitt 5.2 unter dem Abschnitt „Other Studies“ aufgeführten klinischen Studien wurden nicht berücksichtigt, da sie nicht im Indikationsgebiet durchgeführt wurden.</p> <p>CTD: Common Technical Document; ITT: Intention-to-Treat; LPI: Last Patient In; LPFV: Last Patient First Visit; SAS: Statistical Analysis Software</p>								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.GOV. A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects; NCT06563856 / HZNP-TEP-102 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563856>.
2. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studie HZNP-TEP-102. [unveröffentlicht]. 2025.
3. ClinicalTrials.GOV. A Multicenter, Double-Masked, Placebo-Controlled, Efficacy And Safety Study Of RV 001, An Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) By Intravenous (IV) Infusion In Patients Suffering From Active Thyroid Eye Disease (TED); NCT01868997 / 2014-000113-31 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997>.
4. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studien TED01RV, HZNP-TEP-301 und HZNP-TEP-403. [unveröffentlicht]. 2024.
5. ClinicalTrials.GOV. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Active Thyroid Eye Disease; NCT03298867 / 2017-002763-18 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867>.
6. WHO-ICTRP. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial Evaluating HZN-001 (teprotumumab) Treatment in Japanese Patients with Active Thyroid Eye Disease; JPRN-jRCT2031210453 [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210453>.
7. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studie OPTIC-J. [unveröffentlicht]. 2025.
8. ClinicalTrials.GOV. Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001); NCT04040894/HZNP-TEP-401 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040894>.
9. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studie HZNP-TEP-401. [unveröffentlicht]. 2025.
10. ClinicalTrials.GOV. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients With Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab; NCT05002998 / 2020-005999-36 [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002998>.
11. Clinical Trials Information System. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of

- Teprotumumab; 2024-515090-96-00 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515090-96-00>.
12. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studie HZNP-TEP-402. [unveröffentlicht]. 2025.
 13. ClinicalTrials.GOV. A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease; NCT04583735 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735>.
 14. WHO-ICTRP. A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HZN-001 in Treating Japanese Participants with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease; JPRN-jRCT2031220730 [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220730>.
 15. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studie HZNP-TEP-304. [unveröffentlicht]. 2025.
 16. ClinicalTrials.GOV. A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Teprotumumab in Participants With Moderate-to-Severe Active Thyroid Eye Disease; NCT06248619 / HZNP-TEP-305 [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248619>.
 17. Amgen. SAS-Auszug Prüfungsteilnehmer nach Ländern für die Studie HZNP-TEP-305. [unveröffentlicht]. 2025.