

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

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

Teprotumumab (TEPEZZA®)

Amgen GmbH

Modul 4 B

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Metaanalysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	46
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	54
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	66
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – RCT.....	70

4.3.1.3.1.2	Endpunkt „Proptosis / Exophthalmus“ – RCT	72
4.3.1.3.1.3	Endpunkt „Diplopie“ – RCT	78
4.3.1.3.1.4	Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“ – RCT	83
4.3.1.3.1.5	Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT.....	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	102
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	108
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	108
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	109
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	109
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	110
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	110
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	113
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	114
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	115
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	119
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	120
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	120
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	121
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	130
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	130
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	130
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	130
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	131
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	131
4.6	Referenzliste.....	132
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		138
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken		142
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		144

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	145
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	158
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	172
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie HZNP-TEP-403.....	188

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie HZNP-TEP-403.....	18
Tabelle 4-2: Teilpopulationen (Fragestellungen) und ZVT	24
Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Teprotumumab in der Teilpopulation B.....	25
Tabelle 4-4: Die Bewertung der klinischen Schweregrade (Clinical Measures of Severity)...	38
Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen in der Studie HZNP-TEP-403	45
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Tagen) für die Endpunkte aus den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.....	64
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität – RCT.....	70
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	71
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunktes „Proptosis / Exophthalmus“	72
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für en Endpunkt „Proptosis / Exophthalmus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechrate der Proptosis / des Exophthalmus zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403.....	74
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Proptosis / des Exophthalmus im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert für den gesamten Zeitverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	75
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Proptosis / des Exophthalmus im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert je Erhebungszeitpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403.....	76
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Diplopie“	78
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Diplopie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Endpunkte „Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad“ und „Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	81
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“	83
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GO-QoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Fragebogen GO-QoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse zum Endpunkt „GO-QoL – Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403	87
Tabelle 4-32: Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Veränderung des GO-QoL gegenüber dem Ausgangswert für den gesamten Zeitverlauf“ aus Studie HZNP-TEP-403	88
Tabelle 4-33: Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Veränderung des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert“ aus Studie HZNP-TEP-403	89
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	93
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-36: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403.....	96
Tabelle 4-37: Ergebnisse zum Endpunkt „UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	98
Tabelle 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtraten UESI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403.....	99

Tabelle 4-40: Ergebnisse zum Endpunkt „UESI nach Term/SMQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403	100
Tabelle 4-41 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	104
Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für HZNP-TEP-403	106
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	110
Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	110
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	111
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	111
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	112
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	114
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	115
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	115
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	116
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	118
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie HZNP-TEP-403	122
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	130
Tabelle 4-56 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE	140
Tabelle 4-57 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	141
Tabelle 4-58 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov	142
Tabelle 4-59 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	143
Tabelle 4-60 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register Clinical Trials Information System (CTIS)	143
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HZNP-TEP-403	159
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HZNP-TEP-403	173

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Abbildung 4-2: Verlaufskurve für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Proptosis / des Exophthalmus im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert pro Erhebungszeitpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403 (ITT-Population).....	77
Abbildung 4-3: Verlaufskurve zum Endpunkt „Mittlere Veränderung der Gesamtpunktzahl des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403, ITT-Population	91
Abbildung 4-4: Verlaufskurve zum Endpunkt „Mittlere Veränderung der Subskala „Visuelle Funktion“ des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403, ITT-Population	92
Abbildung 4-5: Verlaufskurve zum Endpunkt „Mittlere Veränderung der Subskala „Erscheinungsbild“ des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403, ITT-Population	92
Abbildung 4-6: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HZNP-TEP-403	171

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Mass-Index
CAS	Clinical Activity Score
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Clinical Study Protocol
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica DataBASE
EO	Endokrine Orbitopathie
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten

Abkürzung	Bedeutung
	Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
FT ₃	Trijodthyronin
FT ₄	freies Thyroxin
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
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life
HbA1c	Hämoglobin A1C
IGF-1R	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IgG 1	Immunglobulin Subklasse 1
ITT	Intention-to-treat
k. A.	Keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
mITT	modified Intention-to-treat
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis
N	Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt bzw. dargestellt

Abkürzung	Bedeutung
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
StD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
TED	Thyroid Eye Disease
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
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
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teprotumumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie (EO), auch bekannt als Thyroid Eye Disease (TED), im chronischen Krankheitsstadium.

Die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beobachtendes Abwarten. Mit der Studie HZNP-TEP-403 liegt eine randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie der Phase IV vor.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE[®]) sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)) und Studienregistern (ClinicalTrials.gov, Clinical Trials Register der Europäischen Union (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) der Europäischen Union (EU)) durchgeführt. Gemäß Vorgabe erfolgte zudem eine gezielte Recherche auf der Internetseite des G-BA und des Clinical Data Suchportals der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nach zusätzlichen Informationen zu der identifizierten relevanten Studie.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Neben der Studie HZNP-TEP-403 wurde keine weitere relevante RCT identifiziert.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Charakteristika der Studie HZNP-TEP-403 wurden anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt (Anhang 4-E).

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F) in 2 Schritten. In einem 1. Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene bewertet. Im 2. Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie HZNP-TEP-403 wurden, soweit für die Methodik der Nutzenbewertung angemessen, entsprechend der Präspezifizierung aus dem Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) bzw. statistischen Analyseplan (SAP) dargestellt. Für alle Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden Effektschätzer und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt.

Zur Überprüfung potenzieller Effektmodifikationen wurde für die im CSP a priori definierten Subgruppenmerkmale über alle patientenrelevanten Endpunkte ein Interaktionstest gemäß den Kriterien der Modulvorlage durchgeführt. Im Falle einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen basieren auf der Studie HZNP-TEP-403 und beziehen sich auf das Ende der doppelblinden Behandlungsphase nach 24 Wochen. Der vergleichende Placebo-Arm der Phase IV Studie entspricht einer adäquaten Umsetzung der ZVT beobachtendes Abwarten.

Mortalität

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

Morbidität***Proptosis / Exophthalmus***

Zu Woche 24 erreichten 61,9 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion der Proptosis (Exophthalmus) um ≥ 2 mm im Studienauge im Vergleich zu 25,0 % im Placebo-Arm. Dies entspricht einer signifikanten absoluten Differenz in der Ansprechrate von 36,9 % zugunsten von Teprotumumab (Risikodifferenz (RD): 0,37

(95 %-KI [0,05; 0,59]); p-Wert = 0,0070). Dies spiegelt einen klinisch relevanten Vorteil der Behandlung mit Teprotumumab gegenüber Placebo wider. Auch im relativen Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (Relatives Risiko (RR): 2,48 (95 %-KI [1,12; 5,49]); p-Wert = 0,0070).

Der Vorteil in der Ansprechrate hinsichtlich der Reduktion der Proptosis wird durch supportive Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert weiter gestützt. Teprotumumab war Placebo sowohl insgesamt (Least Square (LS)-Mean Differenz: -0,89 (95 %-KI [-1,50; -0,27]); p-Wert = 0,0056 und Hedges' g -0,77 (95 %-KI [-1,32; -0,22])) als auch zu Woche 24 (LS-Mean Differenz: -1,48 (95 %-KI [-2,28; -0,69]); p-Wert = 0,0004 und Hedges' g -1,02 (95 %-KI [-1,59; -0,45])) statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Diese Effekte unterstreichen den patientenrelevanten Zusatznutzen von Teprotumumab im Hinblick auf die Reduktion der Proptosis.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Proptosis“ belegen eine klinisch relevante Verbesserung durch Teprotumumab gegenüber der ZVT.

Diplopie

Eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um ≥ 1 Grad im anderen Auge, bewertet anhand der Bahn-Gorman-Skala, zeigte sich unter Teprotumumab bzw. Placebo bei 14,3 % bzw. 10,0 % der Studienteilnehmenden zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Daraus ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verbesserung der Diplopie um ≥ 1 Grad unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (RR: 1,43 (95 %-KI [0,32; 6,46]); p-Wert = 0,6407).

Ein ähnlich positiver Trend zeigte sich auch beim Endpunkt vollständiges Ansprechen der binokularen Diplopie. Die Ansprechrate lag im Teprotumumab-Arm bei 9,5 % und im Placebo-Arm bei 5,0 %. Ein vollständiges Ansprechen der Diplopie unter Teprotumumab (RR: 1,90 (95 %-KI [0,23; 15,96]); p-Wert = 0,5441) ist damit wahrscheinlicher als im Placebo-Arm.

Gesamtschau Morbidität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge erreicht. Zudem liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um ≥ 1 Grad im anderen Auge sowie für ein vollständiges Ansprechen der Diplopie unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo vor. Entsprechend § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) (1) liegt für die Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der betrachteten Funktionsskala „Visuelle Funktion“ und der Gesamtpunktzahl des Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (GO-QoL), wurden unter der Behandlung mit Teprotumumab durchweg positive Effekte im Vergleich zu Placebo beobachtet. Eine Verbesserung um

≥ 15 Punkte trat im Teprotumumab-Arm häufiger auf. Mit Teprotumumab erreichten 26,2 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte der Gesamtpunktzahl und 23,8 % eine Verbesserung in der Subskala „Visuelle Funktion“. Im Vergleich dazu erreichten Studienteilnehmende im Placebo-Arm eine Verbesserung von 25,0 % in der Gesamtpunktzahl, 10,0 % in der Subskala „Visuelle Funktion“. Analysen zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bestätigten den positiven Trend zugunsten von Teprotumumab. Die Ergebnisse legen nahe, dass Teprotumumab nicht nur häufiger zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt, sondern auch das Risiko einer Verschlechterung im Vergleich zu Placebo tendenziell verringern kann.

Dieses Ergebnis wird durch die supportive Analyse zur mittleren Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen im Vergleich zum Ausgangswert insgesamt und zu Woche 24 unterstützt. Für die mittlere Veränderung der Subskala „Visuelle Funktion“ über die gesamte Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teprotumumab gegenüber Placebo (LS-Mean Differenz: 4,94 (95 %-KI [0,00; 9,87]); p-Wert = 0,0499 und Hedges' g 0,54 (95 %-KI [-0,00; 1,08])). Auch die mittlere Veränderung je Erhebungszeitpunkt der Subskala „Visuelle Funktion“ zeigte zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean Differenz: 6,31 (95 %-KI [0,57; 12,06]); p-Wert = 0,0318 und Hedges' g 0,60 (95 %-KI [0,05; 1,15])). Für die Subskala „Erscheinungsbild“ konnte ein positiver Trend zugunsten von Teprotumumab über die gesamte Studiendauer und zu Woche 24 nachgewiesen werden (LS-Mean Differenz: 2,92 (95 %-KI [-5,25; 11,09]); p-Wert = 0,4777; LS-Mean Differenz: 2,85 (95 %-KI [-9,64; 15,33]); p-Wert = 0,6499).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht. Dieser positive Effekt ist dabei konsistent über die GO-QoL Gesamtpunktzahl und die Subskala „Visuelle Funktion“. Signifikante Vorteile unter der Behandlung mit Teprotumumab konnten dabei in der mittleren Veränderung für die Subskala „Visuelle Funktion“ insgesamt und zu Woche 24 beobachtet werden. Für die Subskala „Erscheinungsbild“ konnte dieser positive Trend zugunsten von Teprotumumab ebenfalls nachgewiesen werden.

Gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV (1) liegt für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** von Teprotumumab gegenüber der ZVT vor.

Sicherheit

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse

In der Studie HZNP-TEP-403 traten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtrisiko für unerwünschte Ereignisse (UE) zwischen den Behandlungsarmen auf (Teprotumumab: 80,5 % versus (vs.) Placebo: 80,0 %; RR: 1,01; 95 %-KI [0,77; 1,31]; p-Wert = 0,9644). Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3), schwerwiegende UE

(SUE) und therapiebedingte Abbrüche waren unter Teprotumumab tendenziell seltener als unter Placebo (jeweils 2,4 % vs. 5,0 %; RR: 0,49; 95 %-KI [0,03; 7,40]; p-Wert = 0,6010).

UE von speziellem Interesse

Für die Studie HZNP-TEP-403 wurden die UE von speziellem Interesse (UESI) Anaphylaxie, Infusionsreaktion, Hyperglykämie, Hörstörung und entzündliche Darmerkrankung definiert. Weder für UESI insgesamt noch für eines der genannten UESI zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Teprotumumab oder Placebo. UESI traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (Teprotumumab: 36,6 % vs. Placebo: 35,0 %; RR: 1,05; 95 %-KI [0,51; 2,15]; p-Wert = 0,9044). Schwerwiegende UESI (SUESI) und schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) traten unter Teprotumumab mit jeweils 2,4 % tendenziell seltener auf als unter Placebo mit jeweils 5,0 % (RR jeweils: 0,49; 95 %-KI [0,03; 7,40]; p-Wert = 0,6010).

UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT)

Es zeigten sich bei 2 SOC und 1 PT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo.

Ein vermehrtes Auftreten unter Teprotumumab ergab sich in Bezug auf die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (RR: 2,32; 95 %-KI [0,91; 5,91]; p-Wert = 0,0481), dem zugehörigen PT Muskelspasmen (RR: 4,15; 95 %-KI [1,06; 16,22]; p-Wert = 0,0135) sowie der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR: 10,50; 95 %-KI [0,65; 170,65]; p-Wert = 0,0166).

Für SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt weist Teprotumumab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Über alle analysierten Kategorien hinweg, insbesondere mit Blick auf die schweren und schwerwiegenden UE, einschließlich solcher von speziellem Interesse sowie nach SOC und PT, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Dies bestätigt eine insgesamt gute Verträglichkeit von Teprotumumab.

Teprotumumab ist als insgesamt gut verträglich einzustufen und es lässt sich kein relevantes Sicherheitsrisiko im Vergleich zu Placebo erkennen. In der Gesamtbetrachtung wird gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV (1) für die Nutzenkategorie Sicherheit **kein Beleg für ein höheres Schadenspotential** abgeleitet.

Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demographische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. Insgesamt kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Teprotumumab gegenüber der ZVT beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Placebo) erfolgte unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie HZNP-TEP-403

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	Ereignisse: 0,0 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 0,50 [0,01; 24,33] p-Wert = nicht berechenbar (n. b.)	Zusatznutzen nicht bewertbar
Morbidität		
Proptosis	<u>Ansprechrate der Proptosis zu Woche 24</u> Ereignisse: 61,9 % vs. 25,0 % RR [95 %-KI]: 2,48 [1,12; 5,49] p-Wert ^a = 0,0070	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<u>Supportive Analyse: Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -0,89 [-1,50; -0,27] p-Wert = 0,0056 Hedges' g [95 %-KI]: -0,77 [-1,32; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<u>Supportive Analyse: Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -1,48 [-2,28; -0,69] p-Wert = 0,0004 Hedges' g [95 %-KI]: -1,02 [-1,59; -0,45]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diplopie	<u>Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad zu Woche 24</u> Ereignisse: 14,3 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 1,43 [0,32; 6,46] p-Wert ^a = 0,6407	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
	<u>Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie zu Woche 24</u> Ereignisse: 9,5 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 1,90 [0,23; 15,96] p-Wert ^a = 0,5441	

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
GO-QoL	<u>Verbesserung^b Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> Ereignisse: 26,2 % vs. 25,0 % RR [95 %-KI]: 1,05 [0,42; 2,61] p-Wert ^a = 0,9209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<u>Verschlechterung^c Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,48 [0,03; 7,23] p-Wert ^a = 0,5884	
	<u>Supportive Analyse: Gesamtpunktzahl</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 3,22 [-2,55; 8,99] p-Wert = 0,2685 Hedges' g [95 %-KI]: 0,30 [-0,24; 0,83]	
	<u>Supportive Analyse: Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 4,17 [-3,89; 12,23] p-Wert = 0,3048 Hedges' g [95 %-KI]: 0,28 [-0,26; 0,82]	
	<u>Verbesserung^b „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 23,8 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 2,38 [0,57; 9,87] p-Wert ^a = 0,2019	
	<u>Verschlechterung^c „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,48 [0,03; 7,23] p-Wert ^a = 0,5884	
	<u>Supportive Analyse: „Visuelle Funktion“</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 4,94 [0,00; 9,87] p-Wert = 0,0499 Hedges' g [95 %-KI]: 0,54 [-0,00; 1,08]	
	<u>Supportive Analyse: „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 6,31 [0,57; 12,06] p-Wert = 0,0318 Hedges' g [95 %-KI]: 0,60 [0,05; 1,15]	
	<u>Verbesserung^b „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 23,8 % vs. 30,0 % RR [95 %-KI]: 0,79 [0,34; 1,88] p-Wert ^a = 0,6055	
	<u>Verschlechterung^c „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 4,8 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 2,44 [0,12; 48,62] p-Wert ^a = 0,3251	

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>Supportive Analyse: „Erscheinungsbild“</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 2,92 [-5,25; 11,09] p-Wert = 0,4777 Hedges' g [95 %-KI]: 0,19 [-0,34; 0,73]	
	<u>Supportive Analyse: „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 2,85 [-9,64; 15,33] p-Wert = 0,6499 Hedges' g [95 %-KI]: 0,12 [-0,42; 0,66]	
Sicherheit		
Gesamtrate UE	Ereignisse: 80,5 % vs. 80,0 % RR [95 %-KI]: 1,01 [0,77; 1,31] p-Wert ^a = 0,9644	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Gesamtrate SUE	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
Abbruch der Stu- dienmedikation auf- grund von UE	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
UESI	<u>Gesamtrate UESI</u> Ereignisse: 36,6 % vs. 35,0 % RR [95 %-KI]: 1,05 [0,51; 2,15] p-Wert ^a = 0,9044	
	<u>Gesamtrate SUESI</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
	<u>Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
Häufige UE nach SOC und PT ^d	<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC)</u> Ereignisse: 46,3 % vs. 20,0 % RR [95 %-KI]: 2,32 [0,91; 5,91] p-Wert ^a = 0,0481 <u>Muskelspasmen (PT)</u> Ereignisse: 41,5 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 4,15 [1,06; 16,22]	

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	p-Wert ^a = 0,0135	
	<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u> Ereignisse: 24,4 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 10,50 [0,65; 170,65] p-Wert ^a = 0,0166	
<p>a: Verwendung des CMH-Tests b: Verbesserung um ≥ 15 Punkte c: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte d: In der Tabelle werden nur die UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LS: Least Squares; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; n. b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; SUESI: Schwerwiegendes UESI; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; vs.: versus</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>		

Teprotumumab adressiert eine Erkrankung, für die derzeit nur eingeschränkt wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die EO ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die meist im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt. Sie betrifft das Weichteilgewebe in der Orbita sowie die Muskeln um die Augenhöhle und ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen, Gewebeumbau- und Gewebeexpansionsprozesse, die zu Funktionsstörungen führen (4, 5). Diese pathologischen Mechanismen führen zu strukturellen und funktionellen Einschränkungen, die sich unter anderem in Proptosis (Hervortreten der Augen), Diplopie (Doppelsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiges Schließen der Augenlider) und eingeschränkter Augenmotilität manifestieren (6, 7). Diese Beeinträchtigungen gehen häufig mit einer erheblichen psychischen Belastung und einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher (5, 8). Vor dem Hintergrund, dass für die Betroffenen im chronischen Krankheitsstadium bislang nur in ausgewählten Fällen einzig chirurgische Maßnahmen (9) als therapeutische Option zur Verfügung stehen, ist Teprotumumab aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs eine notwendige und dringend erforderliche, nicht-invasive, sichere, effektive und gezielt wirkende Behandlungsalternative. Derzeit gibt es neben Teprotumumab keine zugelassenen medikamentösen Therapien, die im chronischen Krankheitsstadium zum Einsatz kommen.

Teprotumumab ist der weltweit erste Wirkstoff, der gezielt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren EO entwickelt und am 19. Juni 2025 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde (9, 10). Es handelt sich um einen vollständig rekombinanten humanen Immunglobulin Subklasse 1 (IgG 1) monoklonalen Antikörper, der als Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1-Rezeptor (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor; IGF-1R)-Antagonist wirkt (11–13). Durch die Bindung an den IGF-1R wird dessen Signalübertragung

unterbrochen sowie die Interaktion mit dem Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Rezeptor gestört – einem zentralen Mechanismus bei der Pathogenese der EO (14). Dies führt unter anderem zur Hemmung der bestehenden Entzündungsprozesse und einer Remodulation der Manifestationen der EO (14–17). In der klinischen Studie HZNP-TEP-403 zu Teprotumumab konnte eine signifikante Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen wie Proptosis sowie eine Verbesserung der Diplopie und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere bei der visuellen Funktion, gezeigt werden. Teprotumumab stellt damit eine vielversprechende Behandlungsoption für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium dar.

Durch die Reduktion der Krankheitssymptomatik kann die Belastung von Betroffenen im chronischen Krankheitsstadium deutlich verringert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden (vgl. Modul 3B Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassend zeigt Teprotumumab im Vergleich zur ZVT beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Placebo) einen **Zusatznutzen**, der sich in signifikanten Verbesserungen klinisch relevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich der Proptosis-Reduktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, widerspiegelt und mit einem insgesamt verträglichen Sicherheitsprofil einhergeht:

- Einer statistisch signifikanten sowie klinisch und patientenrelevanten Verbesserung der Proptosis,
- einem positiven Trend hinsichtlich der Verbesserung der Diplopie und
- einem konsistenten positiven Effekt und deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Es ergab sich kein Beleg auf ein höheres Schadenspotenzial durch Teprotumumab.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Teprotumumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium im Ver-

gleich zu der vom G-BA benannten ZVT beobachtendes Abwarten zu bewerten? Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie HNZZP-TEP-403 herangezogen.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium (18).

Intervention

Die zu bewertende Intervention umfasst die initiale intravenöse Gabe von 10 mg/kg Körpergewicht Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen (18).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Bestimmung der ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) von Teprotumumab wurde ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-338) mit dem G-BA am 07.02.2024 in Anspruch genommen (19). Für die Patientenpopulation im chronischen Krankheitsstadium wurde folgende ZVT durch den G-BA bestimmt:

Tabelle 4-2: Teilpopulationen (Fragestellungen) und ZVT

Fragestellung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
1	Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium	Beobachtendes Abwarten
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte ZVT G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle (19)		

Im vorliegenden Modul werden in Abschnitt 4.3.1 die Ergebnisse der Zulassungsstudie HNZZP-TEP-403 dargestellt. In dieser Studie sind Patientinnen oder Patienten der Teilpopulation B eingeschlossen.

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

Studientyp

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teprotumumab erfolgt anhand der Zulassungsstudie HNZZP-TEP-403. Diese beschreibt den direkten Vergleich von

Teprotumumab gegenüber der ZVT. Studien niedrigerer Evidenzstufen wurden nicht einbezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert (Tabelle 4-3). Die Selektionskriterien umfassten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie -sprache.

Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Teprotumumab in der Teilpopulation B

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer mittelschweren bis schweren EO im chronischen Krankheitsstadium	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen AWG von Teprotumumab entspricht Gesunde Probanden, In-vivo oder in-vitro-Studien, abweichendes AWG
2	Intervention	Zulassungskonforme Gabe von Teprotumumab (initiale intravenöse Gabe von 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen)	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten operationalisiert als Placebo	Abweichende Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
4	Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp	RCT, Meta-Analysen geeigneter Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster, Mehrfachpublikationen, Verweise auf Studienregistereinträge in der bibliografischen Literaturrecherche
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderer Sprache
AWG: Anwendungsgebiet; EO: Endokrine Orbitopathie; RCT: Randomized Controlled Trial			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Recherche wurde am 15.12.2025 über die Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE[®] sowie CENTRAL durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den 2 Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach

RCT zu Teprotumumab umgesetzt und mit einschlägigen Suchbegriffen auf das übergeordnete AWG eingegrenzt. Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Eine Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT war in der Cochrane-Datenbank CENTRAL nicht notwendig, da die Datenbank diesen bereits beinhaltet. Für die Datenbank MEDLINE® wurde der validierte Filter nach Lefebvre angewendet (20).

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) und das CTIS der EU (<https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search>) durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Für die Suchen nach RCT mit der Intervention Teprotumumab wurden zur Steigerung der Sensitivität als Suchstrategie nur die Intervention Teprotumumab einschließlich Synonyme und ohne Studientyp (RCT) berücksichtigt.

Die Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen. Die Registerrecherche in EU-CTR, CTIS und ClinicalTrials.gov wurde am 15.12.2025 durchgeführt.

Entsprechend der Anforderung des G-BA wurde am 22.12.2025 eine Suche nach den bereits identifizierten relevanten Studien im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

(Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der Recherche auf der Webseite des G-BA wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff, dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels sowie nach den in den Register- und bibliographischen Recherchen identifizierten relevanten Studien gesucht. Ergänzend wurde neben der Studienbezeichnung noch eine Suche auf der Webseite des G-BA für die jeweils identifizierte Registernummer vorgenommen.

- Teprotumumab, TEPEZZA[®], HZNP-TEP-403, NCT04583735

Hierbei wurden alle ausgewiesenen Treffer hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Festlegung der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer entsprechen den in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregisterrecherche wurden anhand der vorab definierten Selektionskriterien von 2 Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein 3. Reviewer konsultiert.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C gelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein 3. Reviewer konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls ein 3. Reviewer konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogene Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene, gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA, mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert (21).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Charakteristika der Studie HNZP-TEP-403 wurde auf Basis des Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) anhand der Items 2b bis 14b nach den Vorgaben von CONSORT im Anhang 4-E separat dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Für die Studie HNZP-TEP-403 werden nachfolgend die demographischen Charakteristika und die Angaben zur medizinischen Vorgeschichte beschrieben sowie die erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt.

Patientencharakteristika

Für die im Anwendungsgebiet bewertungsrelevante Studie wurden zur Beschreibung der Studienpopulation folgende Charakteristika herangezogen:

Demographische Charakteristika

- Geschlecht, n (%)
- Alter bei Studieneinschluss (Jahre)
- Altersgruppe, n (%)
- Abstammung, n (%)
- Ethnie, n (%)
- Körpergewicht, (kg)
- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²)
- Raucherstatus, n (%)
- Alkoholkonsum, n (%)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Studienauge, n (%)
- Zeit seit der EO-Diagnose (Jahre)
- Proptosis für das Studienauge (mm)
- Proptosis für das andere Auge (mm)

- Orbitalschmerzen (mithilfe einer 10-cm-visuellen Analogskala (VAS)) für das Studienauge
- Orbitalschmerzen (mithilfe einer 10-cm-VAS) für das andere Auge
- Clinical Activity Score (CAS) für das Studienauge, n
- CAS für das andere Auge, n
- Binokulare Diplopie-Score, n (%)
- Bestkorrigierte Sehschärfe für das Studienauge, n (%)
- Bestkorrigierte Sehschärfe für das andere Auge, n (%)

Datenschnitte

Für die Studie HNZP-TEP-403 liegt einzig ein Datenschnitt vom 30.03.2023 vor, welcher die primäre Analyse des primären Endpunktes darstellt. Gemäß SAP waren keine Interimsanalysen geplant.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens werden in Abschnitt 4.3.1 die folgenden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit betrachtet:

Mortalität.

- Gesamtmortalität

Morbidität

- Proptosis
- Binokulare Diplopie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- GO-QoL

Sicherheit

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE

- UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)
- Gesamtrate UESI
- Gesamtrate SUESI
- Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der auftretenden SUE erfasst. Es wurden alle tödlichen UE erfasst, die im Rahmen der Studie seit der 1. Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind.

Patientenrelevanz

Eine geringere Gesamtmortalität stellt unmittelbar einen patientenrelevanten Nutzen dar. Die Verlängerung des Überlebens wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV und § 3 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) als ein patientenrelevanter Effekt betrachtet (1, 21). Eine geringere Mortalität stellt unmittelbar einen patientenrelevanten Nutzen dar (1).

Validität

Die Gesamtmortalität ist objektiv und frei von subjektiven Einflüssen messbar. Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod jeglicher Ursache) ist eindeutig feststellbar und gilt daher als valide.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte Proptosis und binokulare Diplopie zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Proptosis / Exophthalmus

Operationalisierung

Die Beurteilung der Proptosis erfolgte mit einem vom Sponsor bereitgestellten Hertel-Exophthalmometer, um eine einheitliche Messung zu gewährleisten. Die Messung erfolgte durch denselben Beobachter bzw. dieselbe Beobachterin. Darüber hinaus wurde stets derselbe Interkanthalabstand berücksichtigt.

Patientinnen und Patienten, bei denen die Proptosis im Studienauge vom Screening bis zur Erhebung des Ausgangswertes um ≥ 2 mm abnahm, waren nicht für die Randomisierung geeignet. Aufgrund der häufig asymmetrischen Ausprägung der EO wurde das stärker betroffene Auge als Studienauge definiert. Die Messungen wurden unter dem entsprechenden Feld im electronic Case Report Form (eCRF) (Clinical Measures of Severity) dokumentiert.

Patientenrelevanz

Die Proptosis, auch bekannt als Exophthalmus, ist das Hervortreten des Augapfels, welches durch eine Entzündung des orbitalen Gewebes entsteht (22). Aufgrund der lymphozytären Infiltrate, Schwellung (Ödeme) und Muskelschwellung sowie einer Überproduktion von Glykosaminglykanen nimmt das retroorbitale Volumen zu und der Bulbus wird nach vorne getrieben. Sekundär kommt es zu einer Kompression orbitaler Venen, welche die Bildung eines Ödems und die Entzündungsreaktion verstärkt (23). In der chronischen Phase nimmt die Entzündungsaktivität und die Entzündungssymptomatik wieder ab, jedoch bleibt das bereits expandierte Weichteilgewebe und die damit verbundene Symptomatik bestehen (24, 25). Durch das expandierte Gewebe kommt es zu einer eingeschränkten Augenmuskelkoordination in beiden Augen und einer Vorwölbung des Augapfels (5, 25, 26). Die Vorwölbung des Auges bedingt oft Lagophthalmus (unvollständiger Lidschluss) und verstärkt in der Folge Symptome wie Augentrockenheit, Hornhautschäden sowie Infektionen und Ulzerationen (22, 27–29). In schweren Fällen hat die Vergrößerung des Lagophthalmus Auswirkungen auf das Sehvermögen (22, 28). Zudem ist die Proptosis in der Regel schmerzhaft und mit einem Druckgefühl verbunden, was das allgemeine Wohlbefinden negativ beeinflusst (30). Auch die optischen Veränderungen des äußeren Erscheinungsbilds, die mit der Proptosis einhergehen, können psychosozialen Stress verursachen, da – durch die Vorwölbung des Augapfels – Betroffene oft unter sozialer Stigmatisierung und einem verringerten Selbstwertgefühl leiden (31). Dies äußert sich auch in einer eingeschränkten Lebensqualität (32). Die Patientinnen und Patienten mit Proptosis haben Schwierigkeiten beim Autofahren, Gehen und Lesen (33). Diese genannten Einschränkungen können gegebenenfalls zu einer Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderung führen (34). Daher ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen, da er sich gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV nachweislich auf die Morbidität und Lebensqualität auswirkt.

Validität

Die Proptosis wird objektiv und frei von subjektiven Einflüssen gemessen. Dabei wurde immer ein vom Sponsor bereitgestelltes Hertel-Exophthalmometer verwendet und derselbe Interkanthalabstand berücksichtigt. Dadurch wird eine einheitliche und objektive Erhebung der

Proptosis während der Studie gewährleistet. Deshalb ist der Endpunkt Proptosis geeignet, um Veränderungen in der Symptomatik valide abzubilden.

Diplopie

Operationalisierung

Die Diplopie bezeichnet das Doppelsehen, d. h. die Wahrnehmung von 2 Bildern eines einzigen Objekts. Eine monokulare Diplopie im betroffenen Auge liegt vor, wenn die Diplopie bei Abdeckung des gegenüberliegenden Auges verbleibt. Eine binokulare Diplopie besteht, wenn diese durch Abdeckung eines der Augen verschwindet (35). Die Bewertung der klinischen Schweregrade (Tabelle 4-4) erfolgte anhand der Bahn-Gorman-Skala, welche in der Konsenserklärung der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) beschrieben wird (36, 37). Die Bewertung des Schweregrades erfolgte durch denselben Beobachter bzw. dieselbe Beobachterin.

Tabelle 4-4: Die Bewertung der klinischen Schweregrade (Clinical Measures of Severity)

Item und Bewertungsskala	Mindeständerung*
Proptosis (gemessen in Millimetern (mm) mit demselben Hertel-Exophthalmometer, das vom Sponsor zur Verfügung gestellt wurde, um eine einheitliche Messung und den gleichen Interkanthalabstand für jeden einzelnen Teilnehmer sicherzustellen)	Abnahme ≥ 2 mm
Subjektiver Diplopie-Score 0 = keine Diplopie; 1 = intermittierend (Diplopie in der primären Blickposition, bei Müdigkeit oder beim 1. Aufwachen); 2 = inkonstant (Diplopie in extremer Blickrichtung); 3 = konstant (kontinuierliche Diplopie in der primären oder Leseposition)	Abnahme ≥ 1 Grad
mm: Millimeter * Mindeständerung, die zur Klassifizierung der Gesamtantwort erforderlich ist.	

Patientenrelevanz

Die Diplopie ist hochrelevant, da sie das Sehvermögen und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigt. Wenn die Augenmuskeln aufgrund der Weichteilgewebeexpansion bei Schilddrüsenerkrankungen, wie der EO, anschwellen und verhärten, führt dies zu eingeschränkten Augenbewegungen und fehlerhafter Ausrichtung beider Augen. Dadurch treten häufig Doppelbilder auf (38).

Die Diplopie beeinträchtigt die Fähigkeit der Betroffenen, sich sicher fortzubewegen, und erschwert alltägliche Aufgaben wie Lesen, Arbeiten und Autofahren. Darüber hinaus führt das ständige Doppelsehen häufig zu Schwindel und Kopfschmerzen, da das Gehirn versucht, die abweichenden visuellen Informationen zu verarbeiten. Diese Symptome können zu Müdigkeit, psychischem Stress und sozialer Isolation führen, was die Relevanz einer gezielten Behandlung deutlich unterstreicht (38). Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist eine Verbesserung des Gesundheitszustands patientenrelevant (21).

Validität

Die Diplopie ist ein messbarer Parameter, der standardisiert erfasst wurde. Eine Verbesserung oder ein Verschwinden von der Diplopie zeigt den Erfolg therapeutischen Maßnahmen an (6). Dieser Endpunkt kann deshalb als valide angesehen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

GO-QoL

Operationalisierung

Der GO-QoL ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit EO. Es besteht aus 2 Domänen mit jeweils 8 Fragen, die von den Betroffenen selbst ausgefüllt werden. Das Instrument wurde speziell entwickelt, um die Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität im Zeitverlauf zu erfassen. Der GO-QoL gliedert sich in 2 Subskalen („Visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“). In der Subskala „Visuelle Funktion“ werden die Folgen von Diplopie und verminderter Sehschärfe auf die Sehfunktion der Patientinnen und Patienten erfragt. In der Subskala „Erscheinungsbild“ werden die psychosozialen Folgen einer Entstellung im Zusammenhang mit der Erkrankung von Betroffenen erhoben. Die Items werden auf einer 3-Punkte-Likert-Skala beantwortet: 1 Punkt für „ja, stark eingeschränkt“, 2 Punkte für „ja, ein wenig eingeschränkt“ und 3 Punkte für „nein, überhaupt nicht eingeschränkt“. Die für die Fragen 1 bis 8 (Subskala „Visuelle Funktion“) sowie 9 bis 16 (Subskala „Erscheinungsbild“) vergebenen Punkte werden zur jeweiligen Rohpunktzahl (die jeweils zwischen 8 und 24 Punkten liegen kann) aufsummiert und mittels einer Transformation umgerechnet. Die transformierte Punktzahl liegt zwischen 0 und 100, wobei ein niedrigerer Wert eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet (39).

Patientenrelevanz

Der GO-QoL ist eine zuverlässige und valide Methode, um die spezifischen Beeinträchtigungen und die Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit EO zu bewerten. Er wurde entwickelt, um die Effektivität von Behandlungen besser beurteilen zu können, indem patientenrelevante Aspekte direkt erfasst werden und so eine Veränderung der Lebensqualität im Krankheitsverlauf messbar gemacht wird. Durch die spezifische Ausrichtung auf für Patientinnen und Patienten und mit EO relevante Dimensionen wie Sehstörungen und psychosoziale Beeinträchtigungen weist er eine hohe Inhaltsvalidität auf. Dies wird durch die gezielte Erfassung der wesentlichen Einschränkungen bestätigt, die Betroffene erfahren (39). Nach § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität vorliegt (21).

Validität

Der GO-QoL ist ein reliabler und patientenzentrierter Endpunkt, der die funktionellen und psychosozialen Auswirkungen der EO erfasst (39). Dieser ist in der vorliegenden Indikation validiert (40) und wird als bevorzugtes krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit EO von der

EUGOGO empfohlen (6, 41). Er weist eine hohe interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität auf. Außerdem korreliert er stark mit klinischen Parametern wie Proptosis, Diplopie und CAS, was seine Messgenauigkeit und Aussagekraft unterstreicht (6, 39). Dieser Endpunkt kann deshalb als valide angesehen werden.

Sicherheit

Operationalisierung

UE wurden für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfasst, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation und eine Sicherheitsbewertung nach der Gabe der Studienmedikation aufweisen. Behandlungsbedingte UE waren definiert als UE, die zum Zeitpunkt oder nach Verabreichung der 1. Dosis der Studienmedikation auftraten oder die vor der Behandlung begannen und sich nach der Gabe der 1. Dosis der Studienmedikation verschlechterten.

UE wurden in der Studie HNZP-TEP-403 gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 kodiert und die Einstufung des Schweregrads anhand der National Cancer Institute (NCI)-CTCAE-Kriterien Version 4.03 vorgenommen.

UESI waren im Studienbericht der Studie HNZP-TEP-403 vorab definiert. Die Ereignisse infusionsbedingter Reaktionen (erhoben anhand der UE im eCRF), Anaphylaxie (Standardised MedDRA Query (SMQ): Anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände („Broad“-Definition)), Hyperglykämie (SMQ: Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus („Broad“-Definition)), Hörstörung (SMQ: Hör- und Gleichgewichtsstörungen („Broad“-Definition)), eine entzündliche Darmerkrankung (erhoben anhand des High Level Term „Colitis (exkl. Infektiös)) wurden u. a. auf Grundlage von präklinischen Untersuchungen und Daten aus klinischen Prüfungen definiert. Zusätzlich wurde noch das UESI Infusionsreaktion (SMQ: infusionsbedingte Reaktionen) post-hoc definiert.

Folgende Analysen zu UE werden im vorliegenden Dossier für die Studie HNZP-TEP-403 dargestellt:

- Gesamtrate UE
- UE nach SOC (nach MedDRA) und PT (nach MedDRA), die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUE
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv)
- Gesamtrate UESI
- Gesamtrate SUESI
- Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)
- UESI nach Term/SMQ⁵
- SUESI nach Term/SMQ⁵
- Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach Term/SMQ⁵

Patientenrelevanz

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind UE patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA Verfo ist eine Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anzusehen (1, 21).

Validität

Die Analyse der Sicherheit erfolgt gemäß Good Clinical Practice für jede Behandlungsgruppe separat mittels MedDRA. Im CSR wurde Version 24.0 herangezogen, für die in diesem Dossier vorgelegten Analysen erfolgte die Codierung mit Version 26.0. Die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß CTCAE-Version 4.03 vorgenommen. Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards gemäß des International Council for Harmonization-Standard (42). Diese sicherheitsrelevanten Endpunkte gelten daher als valide.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar

⁵ Im vorliegenden Dossier werden im SAP die a priori definierten UESI Anaphylaxie, Hyperglykämie, Hörstörung, Entzündliche Darmerkrankung sowie das post-hoc definierte UESI Infusionsreaktion dargestellt.

sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Da im Rahmen der Studienregisterrecherche mit der Studie HNZP-TEP-403 nur eine relevante Studie identifiziert wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für patientenrelevante Endpunkte werden entsprechend ihrer Relevanz im Kontext der Nutzenbewertung dargestellt. Im SAP der Studie HNZP-TEP-403 wurden zur Bewertung der Robustheit für den primären Endpunkt eine Tipping Point Analyse durchgeführt. Dabei wurde eine Multiple Imputation verwendet, um die Auswirkungen fehlender Werte des Kontrollarmes auf die Bewertung des primären Endpunktes zu untersuchen. Außerdem wurden ergänzende Analysen für das Studienauge unter Zuhilfenahme der modified Intention-to-treat (mITT)- und Per Protokoll-Population durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen werden gemäß Vorgaben und geplanten Methoden im SAP bzw. CSR dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

In der Studie HZNP-TEP-403 wurden die in Tabelle 4-5 aufgeführten potenziellen Effektmodifikatoren für den primären Endpunkt definiert und untersucht. Diese bezogen sich neben direkten Patientencharakteristika auch auf Spezifika der medizinischen Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten. Die Trennpunkte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend der Präspezifizierung gemäß Studienprotokoll gewählt. Die Subgruppenmerkmale Abstammung, Raucherstatus, Geschlecht und Alter wurden a priori definiert. Für „Krankheitsschwere“ werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da es hierfür kein eindeutiges Maß für den Schweregrad der EO gibt. Da die Studie ausschließlich in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) durchgeführt wurde, ist eine Auswertung für das Merkmal „Region“ nicht möglich. In der Studie liegen keine Stratifikationsfaktoren vor.

Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen in der Studie HZNP-TEP-403

Subgruppenmerkmal ^a	Ausprägung
Abstammung ^b	Weiß, schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, andere
Raucherstatus ^c	Nicht-Raucher, Raucher
Alter bei Studienbeginn	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich, weiblich
<p>a: Laut SAP wird keine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einer Untergruppe < 5 beträgt. Für die Auswertungen in diesem Dossier wurden die Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers berücksichtigt (43).</p> <p>b: Wenn die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in den Kategorien „schwarz oder afroamerikanisch“, „asiatisch“, „andere“ < 5 beträgt, werden diese zu ‚Nicht-Weiß‘ zusammengefasst.</p> <p>c: Wenn im eCRF bei Tabakkonsum „nie“ oder „früher“ angegeben wird, werden die Patientinnen oder Patienten als „Nicht-Raucher“ eingestuft. Wenn im eCRF bei Tabakkonsum „aktuell“ angegeben wird, werden die Patientinnen oder Patienten als „Raucher“ eingestuft.</p> <p>eCRF: electronic Case Report Form</p> <p>Quelle: (43, 44)</p>	

Die Prüfung auf Effektmodifikation erfolgte für die dichotomen und kontinuierlichen Variablen prinzipiell unter Verwendung desselben Modells wie für die Hauptanalyse. Ergänzend wurde für die Berechnung des Interaktions-p-Wertes für die Subgruppenanalysen die Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als weitere Kovariate ins jeweilige Modell eingeschlossen. Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat berichtet und beschrieben.

Subgruppenanalysen für das Dossier wurden nicht durchgeführt, sofern mindestens ein Subgruppenmerkmal einer Subgruppe jeweils weniger als 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer über beide Behandlungsarme umfasste (Subgruppenregel 1). Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen nur dargestellt, wenn mindestens 1 Subgruppenmerkmal der Subgruppe über beide Behandlungsarme hinweg mindestens 10 Ereignisse enthielt (Subgruppenregel 2) (43). Für die Subgruppen Alter und Raucherstatus wurde aufgrund von Subgruppenregel 1 keine Subgruppenanalyse durchgeführt (siehe Tabelle 4-13, Tabelle 4-41) (2).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹² oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software* 2023; 106(2):1-40.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HZNP-TEP-304	nein	ja	laufend	24 Wochen Doppelblindphase; für Studienteilnehmende ohne Ansprechen der	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Proptosis: Open-Label Extension-Phase für 24-Wochen	2. Placebo
HZNP-TEP-402	ja	ja	laufend	Studienarme 1 und 2: 24 Wochen Doppelblindphase Studienarm 3: 48 Wochen Doppelblindphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 4 Infusionen, gefolgt von 4 Infusionen mit: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für Responder • Teprotumumab 20 mg/kg für Nicht-Responder 2. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 3. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 16 Infusionen
HZNP-TEP-403	ja	ja	abgeschlossen	1. <u>Datenschnitt</u> Finale Analyse, nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase bzw. der optional 24-wöchigen Open-Label Behandlungsphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
kg: Kilogramm; mg: Milligramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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 Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 15.12.2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HZNP-TEP-304	Keine Ergebnisse verfügbar (E7 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-402	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

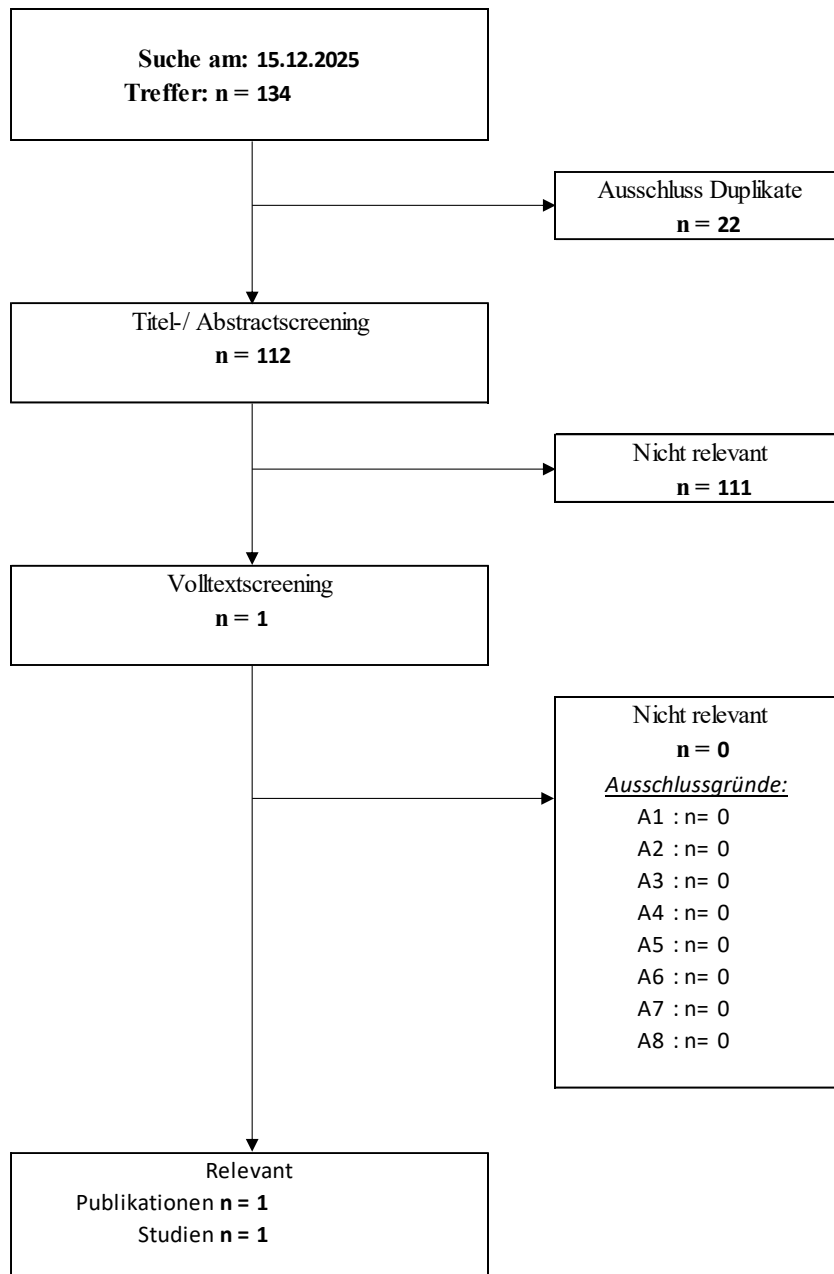


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Recherche wurde am 15.12.2025 in den Datenbanken MEDLINE® und CENTRAL durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Teprotumumab 134 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 22) wurden 112 Treffer im Titel und Abstract gesichtet. Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 111 Treffer als nicht relevant bewertet. Folglich wurde 1 Treffer im Volltext geprüft und anhand der Einschlusskriterien als relevant eingeschlossen. Zur Studie HZNP-TEP-403 wurde damit im Rahmen der bibliographischen Recherche 1 Primärpublikation eingeschlossen (24).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HZNP-TEP-403	ClinicalTrials.gov: NCT04583735 (45)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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 Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 15.12.2025 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in

Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 22.12.2025 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
HZNP-TEP-403	ja	ja	nein	ja (2)	ja (45)	ja (24)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HZNP-TEP-403	multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase IV Studie	Erwachsene mit klinisch diagnostizierter chronischer EO und niedrigem CAS (≤ 1).	Insgesamt wurden 62 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Verhältnis 2 : 1 randomisiert: Teprotumumab 10 mg/kg einmalig, anschließend 20 mg/kg alle 3 Wochen (N = 42) Placebo alle 3 Wochen (N = 20) Jeweils für insgesamt 8 Gaben	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Behandlung:</u> 24-wöchige doppelblinde Behandlungsphase + optionale 24-wöchige Open-Label Behandlungsphase bei Patientinnen und Patienten, die keine Verbesserung der Proptosis nach der doppelblinden Behandlungsphase aufweisen <u>Sicherheitsnachbeobachtung:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation	Die Studie wurde in 11 Studienzentren in den USA durchgeführt: Zeitraum: 08/2021 – 03/2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung der Proptosis
CAS: Clinical Activity Score; EO: Endokrine Orbitopathie; RCT: Randomized Controlled Trial; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Quellen: (2, 46)						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Teprotumumab	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
HZNP-TEP-403	Teprotumumab 10 mg/kg einmalig, anschließend 20 mg/kg alle 3 Wochen	Placebo alle 3 Wochen	Jeweils insgesamt für 8 Gaben
Quellen: (2, 46)			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristikum	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)
Demographische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	10 (23,8)	2 (10,0)
weiblich	32 (76,2)	18 (90,0)
Alter bei Studieneinschluss (Jahre)		
Mittelwert (StD)	48,6 (14,37)	49,0 (16,45)
Median	49,0	49,0
1. Quartil, 3. Quartil	39,0, 59,0	37,0, 62,0
Minimum; Maximum	18; 73	23; 75
Alterskategorie, n (%)		
< 65 Jahre	37 (88,1)	16 (80,0)
≥ 65 Jahre	5 (11,9)	4 (20,0)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	7 (16,7)	1 (5,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	10 (23,8)	5 (25,0)
Weiß	22 (52,4)	12 (60,0)
Andere ^a	3 (7,1)	2 (10,0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch / Latino	6 (14,3)	5 (25,0)
Nicht-Hispanisch / Latino	36 (85,7)	15 (75,0)
Körpergewicht (kg)		
Mittelwert (StD)	81,73 (18,97)	79,22 (24,20)
Median	80,63	71,69
1. Quartil, 3. Quartil	65,91, 92,27	60,40, 101,16
Minimum; Maximum	48,6; 130,5	46,2; 130,0
BMI (kg/m ²)		
Mittelwert (StD)	41 29,93 (7,18)	18 28,70 (7,91)
Median	28,83	28,36
1. Quartil, 3. Quartil	24,44, 35,74	22,21, 34,16
Minimum; Maximum	19,1; 49,7	17,5; 47,1

Patientencharakteristikum	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)
Raucherstatus, n (%)		
Aktuell	6 (14,3)	2 (10,0)
Früher	11 (26,2)	6 (30,0)
Nie	25 (59,5)	12 (60,0)
Alkoholkonsum, n (%)		
Aktuell	24 (57,1)	13 (65,0)
Früher	3 (7,1)	2 (10,0)
Nie	15 (35,7)	5 (25,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Studienauge, n (%)		
Rechts	27 (64,3)	13 (65,0)
links	15 (35,7)	7 (35,0)
Zeit seit der EO-Diagnose (Jahre) ^b		
Mittelwert (StD)	5,09 (1,88)	5,38 (1,61)
Median	4,93	5,77
1. Quartil, 3. Quartil	3,40, 6,82	3,68, 6,79
Minimum; Maximum	2,24; 8,74	2,67; 7,84
Proptosis für das Studienauge (mm)		
Mittelwert (StD)	24,60 (3,01)	24,00 (2,82)
Median	25,00	23,00
1. Quartil, 3. Quartil	23,00, 26,00	21,75, 26,50
Minimum; Maximum	18,5; 31,0	20,0; 28,0
Proptosis für das andere Auge (mm)		
Mittelwert (StD)	23,48 (3,05)	22,78 (3,23)
Median	24,00	22,50
1. Quartil, 3. Quartil	21,00, 25,00	20,50, 25,00
Minimum; Maximum	17,0; 29,0	17,0; 28,0
Orbitalschmerzen (mithilfe einer 10-cm-VAS) für das Studienauge		
Mittelwert (StD)	6,8 (13,73)	15,9 (26,96)
Median	0,0	0,0
1. Quartil, 3. Quartil	0,0, 2,0	0,0, 24,0
Minimum; Maximum	0; 60	0; 88
Orbitalschmerzen (mithilfe einer 10-cm-VAS) für das andere Auge		
Mittelwert (StD)	5,1 (12,82)	13,3 (23,95)
Median	0,0	0,0
1. Quartil, 3. Quartil	0,0, 0,0	0,0, 15,0
Minimum; Maximum	0; 60	0; 70
CAS für das Studienauge, n		
Mittelwert (StD)	0,3 (0,47)	0,5 (0,51)
Median	0,0	0,5
1. Quartil, 3. Quartil	0,0, 1,0	0,0, 1,0
Minimum; Maximum	0; 1	0; 1
CAS für das andere Auge, n		
Mittelwert (StD)	0,3 (0,45)	0,4 (0,49)
Median	0,0	0,0
1. Quartil, 3. Quartil	0,0, 1,0	0,0, 1,0
Minimum; Maximum	0; 1	0; 1

Patientencharakteristik	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)
Binokulare Diplopie-Score, n (%) ^c		
0	28 (66,7)	16 (80,0)
1	6 (14,3)	2 (10,0)
2	2 (4,8)	1 (5,0)
3	6 (14,3)	1 (5,0)
Bestkorrigierte Sehschärfe für das Studienauge, n (%) ^d		
normal	41 (97,6)	20 (100,0)
mild	1 (2,4)	0
moderate Sehschwäche	0	0
schwere Sehschwäche	0	0
Erblindung	0	0
Bestkorrigierte Sehschärfe für das andere Auge, n (%) ^d		
normal	40 (95,2)	20 (100,0)
mild	2 (4,8)	0
moderate Sehschwäche	0	0
schwere Sehschwäche	0	0
Erblindung	0	0
<p>a: Teilnehmer, die mehr als eine Ethnie angeben (mehrere), erscheinen in der Kategorie „andere“.</p> <p>b: Zeit seit der Diagnose der EO (Jahre) wurde berechnet als: (Datum der 1. Dosis – Datum der Diagnose + 1) / 365,25. Für Teilnehmende, die randomisiert wurden, aber keine Dosis erhielten, wurde sie berechnet als (Datum der Randomisierung – Datum der Diagnose + 1) / 365,25.</p> <p>c: Binokulare Diplopie: 0 = keine Diplopie; 1 = intermittierend, d. h. Diplopie in der primären Blickposition, bei Müdigkeit oder beim Erwachen; 2 = inkonstant, d. h. Diplopie bei extremer Blickrichtung; 3 = konstant, d. h. kontinuierliche Diplopie in primärer oder Leseposition.</p> <p>d: Die Befunde werden in folgende Kategorien eingeteilt: normal: 20/12 bis 20/40, mild: schlechter als 20/40 bis 20/70, moderate Sehschwäche: schlechter als 20/70 bis 20/200, schwere Sehschwäche: schlechter als 20/200 bis 20/400, Erblindung: schlechter als 20/400.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CAS: Clinical Activity Score; EO: Endokrine Orbitopathie; StD: Standardabweichung; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: (2)</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Teprotumumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium werden die Ergebnisse der Studie HZNP-TEP-403 herangezogen. Dabei wird sich auf die Ergebnisse der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase beschränkt, da die Ergebnisse der Open-Label Behandlungsphase, aufgrund der fehlenden Randomisierung, hoch verzerrt sind.

Studie HZNP-TEP-403

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase IV Studie. Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium.

Zeitraum und Patientenpopulation

Von den 81 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die an der Screeningphase teilgenommen haben, wurden zwischen dem 12.08.2021 und dem 30.03.2023 insgesamt 62 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Studie rekrutiert und im Verhältnis 2 : 1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (42 in den Teprotumumab-Arm bzw. 20 Teilnehmende in den Placebo-Arm). Die Studie wurde an 11 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium. Die Betroffenen mussten eine initiale Diagnose der EO haben, die mindestens 2 Jahre, aber nicht länger als 10 Jahre vor dem Screening gestellt wurde. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten einen CAS ≤ 1 und eine Zunahme der Proptosis von ≥ 3 mm gegenüber dem Ausgangswert (vor der Diagnose der EO) aufgewiesen haben.

Patientinnen und Patienten, die bereits mit einer vorherigen Strabismus-Operation, orbitalen Bestrahlung oder einer orbitalen Dekompression am Studienauge behandelt worden waren, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Betroffene, die eine verminderte bestkorrigierte Sehschärfe aufgrund von Optikusneuropathie aufwiesen, die durch eine Visus-Abnahme von 2 Linien auf dem Snellen-Index, einem neu aufgetretenem Gesichtsfelddefekt oder Farbfehler infolge einer Beteiligung des Sehnervs in den letzten 6 Monaten definiert war, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patientinnen und Patienten mit einer Hornhautdekomensation ausgeschlossen, die nicht auf die medizinische Behandlung am Studienauge anspricht.

Die demographischen (Alter, Körpergewicht, Raucherstatus und Alkoholkonsum) und klinischen Charakteristika (Zeit seit der EO-Diagnose, Proptosis, CAS, Binokulare Diplopie-

Score und Bestkorrigierte Sehschärfe) sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie HZNP-TEP-403 vergleichbar (Tabelle 4-13).

Intervention und Vergleichstherapie

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Interventionsarm erhalten Teprotumumab einmalig in einer initialen Dosierung von 10 mg/kg. Anschließend wird Teprotumumab alle 3 Wochen in einer Dosierung von 20 mg/kg gegeben. Die Gabe erfolgt insgesamt 8-mal. Teprotumumab wird nicht kontinuierlich eingenommen, d. h. mit geplanten medikationsfreien Tagen.

Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Vergleichsarm erhalten alle 3 Wochen für alle 8 Infusionen ein Placebo (Kochsalzlösung).

Die Behandlung von Teprotumumab bzw. Placebo erfolgt in einer Klinik oder einem Infusionszentrum unter adäquater Aufsicht von medizinischem Fachpersonal. Dabei sollen die ersten 2 Infusionen der doppelblinden Behandlungsphase über einen Zeitraum von bis zu 90 Minuten (aber nicht weniger als 80 Minuten) andauern. Alle nachfolgenden Infusionen bedürfen einen Zeitraum von bis zu 60 Minuten (aber nicht weniger als 50 Minuten). Bei den ersten 3 Infusionen wird die Studienteilnehmerin oder der Studienteilnehmer überwacht, um mögliche UE, die während der Infusion oder 60 Minuten nach der Infusion auftraten, zu behandeln. Für die nachfolgenden Infusionen werden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die während den ersten 3 Infusionen keine infusionsbedingten UE hatten, noch für 30 Minuten nach Abschluss der Infusion überwacht.

Endpunkte

Im Folgenden sind die a priori definierten und zusätzlich dargestellten Endpunkte der Studie HZNP-TEP-403 dargestellt.

Primärer Endpunkt:

- Veränderung der Proptosis (in mm), definiert als die Veränderung am Studienauge gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo

Weitere Wirksamkeitsendpunkte:

- Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einer Verbesserung der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge
- Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einer Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad im Studienauge
- Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einem vollständigen binokularen Diplopie Ansprechen (Diplopiegrad = 0) zu Woche 24
- Veränderung der GO-QoL und der Diplopie gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo

Sicherheitsendpunkte:

- UE
- UESI
- UE nach SOC und PT

Datenschnitt

Den nachfolgend dargestellten Auswertungen liegt der Datenschnitt vom 30.03.2023 (letzte Patientin oder letzter Patient in der doppelblinden Behandlungsphase) zugrunde. Weitere Erläuterungen zu den Datenschnitten finden sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

In Tabelle 4-14 sind die Angaben zur Behandlungs- sowie der Beobachtungsdauer für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie HZNP-TEP-403 aufgeführt. Die Angaben zu den UE ergeben sich als Zeit von der Randomisierung bis zum Tag vor der 1. Dosis in der Open-Label Behandlungsphase der Studie für diejenigen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die an der Open-Label Behandlungsphase teilgenommen haben. Für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die nicht in die Open-Label Behandlungsphase eingetreten sind, ergibt sich die Beobachtungsdauer als Zeit von der Randomisierung bis 21 Tage nach der letzten Behandlung in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie.

Aufgrund des Studiendesigns war die Behandlungsdauer im Teprotumumab- und Placebo-Arm gleich. Sie betrug im Median 148 Tage.

Tabelle 4-14: Behandlungs- und Beobachtungsdauer (in Tagen) für die Endpunkte aus den Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

Endpunkt Parameter	Teprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 20)
Behandlungsdauer (in Tagen) ^a		
N	41	20
Median [Minimum; Maximum]	148 [22; 162]	148 [64; 149]
Mittelwert (StD)	141,1 (28,36)	141,2 (20,41)
Beobachtungsdauer (in Tagen)		
GO-QoL ^b		
N	42	20
Median [Minimum; Maximum]	43 [1; 57]	43 [41; 168]
Mittelwert (StD)	41,1 (11,66)	50,0 (28,00)
Sicherheit ^c		
N	41	20
Median [Minimum; Maximum]	169 [43; 183]	168 [85; 173]
Mittelwert (StD)	161,7 (28,27)	162,0 (20,44)
<p>a: Die Behandlungsdauer ergibt sich als Zeit von der 1. bis zur letzten Behandlung in der randomisierten Phase der Studie.</p> <p>b: Die Beobachtungsdauer für den GO-QoL Fragebogen ergibt sich als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten vorliegenden Beantwortung des Fragebogens.</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer der Sicherheitsendpunkte ergibt sich als Zeit von der Randomisierung bis zum Tag vor der 1. Dosis in der Open-Label Behandlungsphase der Studie für diejenigen Patientinnen und Patienten, die an der Open-Label Behandlungsphase teilgenommen haben. Für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die nicht in die Open-Label Behandlungsphase eingetreten sind, ergibt sich die Beobachtungsdauer als Zeit von der Randomisierung bis 21 Tage nach der letzten Behandlung in der randomisierten Phase der Studie.</p> <p>GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; StD: Standardabweichung</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>		

Nachfolgetherapien

Im Rahmen der Studie HZNP-TEP-403 gab es nur einen 30-tägigen Follow-Up bei dem keine Folgetherapien erfasst wurden. Dementsprechend können zu Nachfolgetherapien keine Angaben gemacht werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der Studie HZNP-TEP-403 entsprechen den Charakteristika der in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten mit EO. Darüber hinaus erfolgte die Behandlung dieser entsprechend den internationalen, auch in Deutschland gültigen, Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit EO (6). Die Ergebnisse der Studie HZNP-TEP-403 sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HZNP-TEP-403	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und Placebo-kontrollierte Phase IV Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 anhand eines elektronischen Datenerfassungssystems (Electronic Data Capture, EDC).

Die Studienmedikation war verblindet.

Der Patientenfluss wurde im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			GO-QoL	Sicherheit
	Gesamt-mortalität	Ansprechen der Proptosis	Veränderung der Proptosis	Verbesserung der binokularen Diplopie		
HZNP-TEP-403	ja	ja	ja	ja	ja	ja
GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life						

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtmortalität“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtmortalität – RCT

Studie	Operationalisierung
HZNP-TEP-403	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde als die Zeit in Monaten vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. <u>Erhebungszeitpunkte</u> Die Gesamtmortalität wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung über die Dauer der Studie alle 3 Wochen gemessen. <u>Auswertung</u> Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde mittels dichotomer Auswertung auf Basis des Safety Analysis Set (SAS) ausgewertet.
SAS: Safety Analysis Set Quellen: (44, 46)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HZNP-TEP-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HZNP-TEP-403 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtmortalität erfolgte verblindet. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des Safety Analysis Set (SAS), in das alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Da im SSAS 61/62 (98,4 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, wurde hierdurch das Intent-to-Treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist daher als niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Gesamtmortalität								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
<p>Als Analysepopulation wurde das SAS genutzt. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; n. b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: versus Quellen: (2, 3)</p>								

Bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase zu Woche 24 traten weder unter der Behandlung mit Teprotumumab noch mit Placebo Todesfälle auf (siehe Tabelle 4-19).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit der Studie HZNP-TEP-403 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Proptosis / Exophthalmus“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-20: Operationalisierung des Endpunktes „Proptosis / Exophthalmus“

Studie	Operationalisierung
HZNP-TEP-403	<p>Die Proptosis / der Exophthalmus wird durch die Messung des Interkanthalabstands mit einem Hertel-Instrument ermittelt. Um eine einheitliche Messung zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass stets derselbe Abstand und Beobachter sowie das gleiche Hertel-Instrument über die gesamte Studiendauer verwendet wird. Dadurch wird eine einheitliche und objektive Erhebung der Proptosis während der Studie gewährleistet. Deshalb ist dieser Endpunkt geeignet, um Veränderungen in der Symptomatik valide abzubilden. Die Messungen wurden unter dem entsprechenden Feld im eCRF (Clinical Measures of Severity) dokumentiert.</p> <p>Die Ansprechrates der Proptosis ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einer Verbesserung der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge, ohne eine gleichzeitige Verschlechterung der Proptosis um ≥ 2 mm im anderen Auge.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Proptosis gegenüber dem Ausgangswert ist als der Durchschnitt der im Studienauge gemessenen Werte beim letzten geplanten Besuch bzw. bei jedem geplanten Besuch im Vergleich zum Ausgangswert definiert.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Werten</u></p> <p>Folgende Imputationen wurden in der Auswertung des Endpunktes angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Werte für die Proptosis aufwiesen, wurden als Non-Responder codiert. • Für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer ohne Beobachtungen nach Erhebung des Ausgangswertes wurde die Veränderung zum Ausgangswert für den 1. Zeitpunkt nach Erhebung des Ausgangswertes auf 0 gesetzt. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Bestimmung der Proptosis erfolgte während des Screenings, an Tag 1, zu Woche 3, 6 sowie Woche 12, 18 und 24.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Auswertung</u> Der Endpunkt Proptosis wurde als Responderanalyse anhand einer dichotomen Auswertung sowie mittels einer kontinuierlichen Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse auf Basis des ITT-Sets ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrates der Proptosis zu Woche 24 mittels dichotomer Auswertung. Folgende Auswertungen wurden supportiv dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert anhand einer MMRM-Analyse. • Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert je Erhebungszeitpunkt anhand einer MMRM-Analyse.
eCRF: electronic Case Report Form, ITT: Intention-to-treat, MMRM: Mixed Model of Repeated Measures	
Quellen: (44, 46)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Proptosis / Exophthalmus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HZNP-TEP-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	Niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen..

Das Verzerrungspotenzial der Studie HZNP-TEP-403 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung des Endpunkts „Proptosis“ erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, die randomisiert wurden. Da in

die ITT-Population 62/62 (100,0 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, wurde hierdurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Proptosis“ ist daher als niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Proptosis“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechrate der Proptosis / des Exophthalmus zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Ansprechrate der Proptosis zu Woche 24								
42	26 (61,9)	20	5 (25,0)	2,48 [1,12; 5,49]	4,88 [1,49; 16,00]	0,37 [0,05; 0,59]	0,0070	0,0134
Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Fehlende Werte wurden durch Non-Responder Imputation ersetzt. a: Imputierte Werte i (%) für den Teprotumumab-Arm bzw. den Placebo-Arm betragen 3 (7,1) bzw. 0 (0,0). CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; i: imputierter Wert; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quellen: (2, 3)								

Die Auswertung zeigte, dass im Teprotumumab-Arm bzw. Placebo-Arm 61,9 % bzw. 25,0 % der Studienteilnehmerinnen oder -nehmer eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge gegenüber dem Ausgangswert erreichten, ohne eine Verschlechterung (≥ 2 mm Zunahme) der Proptosis im anderen Auge zu Woche 24 aufzuweisen (siehe Tabelle 4-22). Dies entspricht einer statistisch signifikanten Verbesserung der Ansprechrate um 36,9 % unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (RD: 0,37 (95 %-KI [0,05; 0,59]); p-Wert = 0,0070; siehe Tabelle 4-22). Zusätzlich zeigte sich auch im relativen Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab (RR: 2,48 (95 %-KI [1,12; 5,49]); p-Wert = 0,0070; siehe Tabelle 4-22).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Proptosis / des Exophthalmus im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert für den gesamten Zeitverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo	
N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in mm	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in mm	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Proptosis im Studienauge							
42	24,60 (3,007)	-1,69 (0,175)	20	24,00 (2,824)	-0,81 (0,252)	-0,89 [-1,50; -0,27] 0,0056	-0,77 [-1,32; -0,22]
<p>Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer MMRM-Analyse. Die Veränderung zum Ausgangswert wurde als abhängige Variable genutzt, Ausgangswert, Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, sowie die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und Ausgangswert waren unabhängige Variablen im Modell. Bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ohne Beobachtungen nach Erhebung des Ausgangswertes wurde die Veränderung zum Ausgangswert für den 1. Zeitpunkt nach Erhebung des Aussagewertes auf 0 gesetzt.</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; SE: Standardfehler; StD: Standardabweichung; vs.: versus</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>							

Bei der kontinuierlichen Auswertung der Symptomatik anhand einer Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (Mixed Model of Repeated Measures, MMRM)-Analyse ergab sich insgesamt ein zugunsten von Teprotumumab signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (LS-Mean-Differenz: -0,89 (95 %-KI [-1,50; -0,27])); p-Wert = 0,0056, siehe Tabelle 4-23). Dieser Effekt ist klinisch relevant, da das KI zum Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 liegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Proptosis / des Exophthalmus im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert je Erhebungszeitpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Zeitpunkt	Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo	
	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in mm	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in mm	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Ausgangswert	42	24,60 (3,007)	-	20	24,00 (2,824)	-	-	-
Woche 3	41	24,56 (3,036)	-0,82 (0,163)	20	24,00 (2,824)	-0,49 (0,235)	-0,33 [-0,90; 0,24] 0,2535	-0,31 [-0,85; 0,23]
Woche 6	39	24,73 (2,821)	-1,17 (0,173)	19	23,89 (2,861)	-0,63 (0,250)	-0,54 [-1,15; 0,07] 0,0840	-0,49 [-1,04; 0,07]
Woche 12	39	24,73 (2,821)	-1,93 (0,209)	18	24,14 (2,920)	-0,85 (0,303)	-1,08 [-1,82; -0,34] 0,0050	-0,82 [-1,40; -0,24]
Woche 18	36	24,67 (2,746)	-2,14 (0,224)	18	24,14 (2,920)	-1,15 (0,319)	-0,99 [-1,78; -0,21] 0,0137	-0,72 [-1,31; -0,14]
Woche 24	39	24,73 (2,821)	-2,41 (0,228)	20	24,00 (2,824)	-0,92 (0,323)	-1,48 [-2,28; -0,69] 0,0004	-1,02 [-1,59; -0,45]

Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer MMRM-Analyse. Die Veränderung zum Ausgangswert wurde als abhängige Variable genutzt, Ausgangswert, Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, sowie die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und Ausgangswert waren unabhängige Variablen im Modell. Bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer ohne Beobachtungen nach Erhebung des Ausgangswertes wurde die Veränderung zum Ausgangswert für den 1. Zeitpunkt nach Erhebung des Ausgangswertes auf 0 gesetzt.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; SE: Standardfehler; StD: Standardabweichung; vs.: versus

Quellen: (2, 3)

In der Gesamtschau konnte im Studienverlauf ab der Woche 12 eine statistische signifikante Verbesserung der Proptosis (≥ 2 mm) im Vergleich zum Ausgangswert von Teprotumumab gegenüber Placebo anhand einer MMRM-Analyse dargestellt werden.

Im Detail konnte ein signifikanter Unterschied zugunsten von Teprotumumab zu folgenden Zeitpunkten bestimmt werden (siehe Tabelle 4-24):

- Woche 12 (LS-Mean Differenz: -1,08 (95 %-KI [-1,82; -0,34]); p-Wert = 0,0050)
- Woche 18 (LS-Mean Differenz: -0,99 (95 %-KI [-1,78; -0,21]); p-Wert = 0,0137)
- Woche 24 (LS-Mean Differenz: -1,48 (95 %-KI [-2,28; -0,69]); p-Wert = 0,0004)

Dieser Effekt war zu Woche 12 und Woche 24 klinisch relevant, da das jeweilige KI zum Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag.

Die Verlaufskurve zur mittleren Veränderung zum Ausgangswert ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

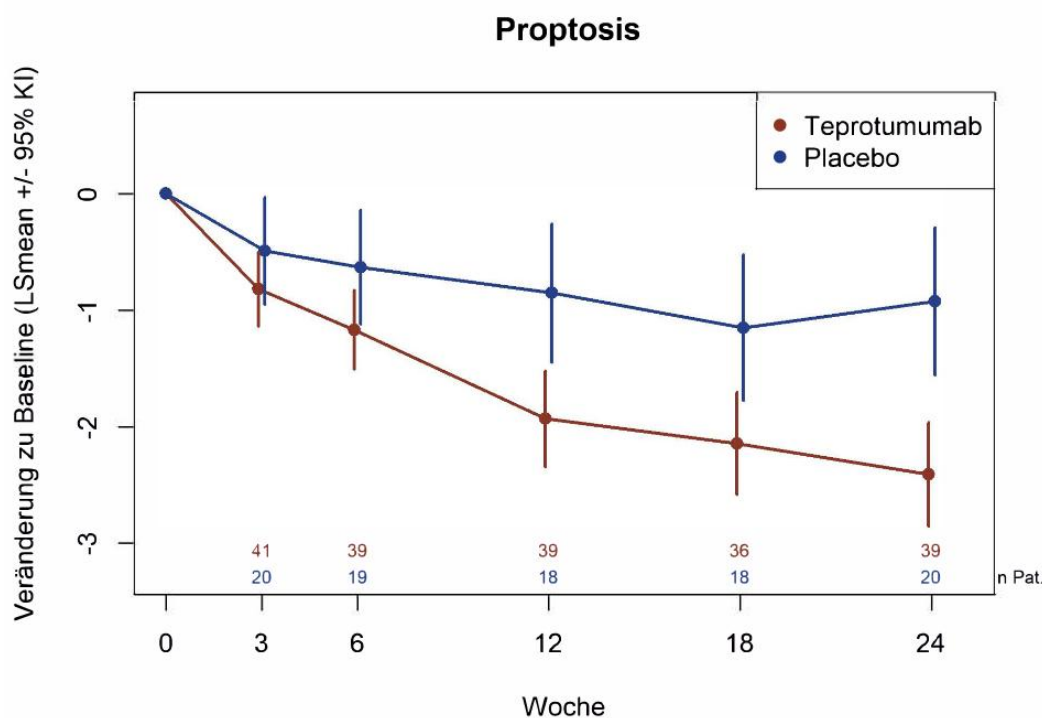


Abbildung 4-2: Verlaufskurve für den Endpunkt „Mittlere Veränderung der Proptosis / des Exophthalmus im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert pro Erhebungszeitpunkt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403 (ITT-Population)

Quelle: (3)

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit der Studie HZNP-TEP-403 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Diplopie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-25: Operationalisierung des Endpunktes „Diplopie“

Studie	Operationalisierung
HZNP-TEP-403	<p>Beim Endpunkt Diplopie handelt es sich um die Bewertung des Doppeltsehens. Dieser wird anhand der Bahn-Gorman-Skala bewertet. Bei der binokularen Diplopie handelt es um eine Diplopie, welche verschwindet, wenn ein Auge abgedeckt wird (35). Die Bewertung der klinischen Schweregrade (Tabelle 4-4) erfolgte auf Grundlage der Konsenserklärung der EUGOGO (36, 37). Die Bewertung des Schweregrades erfolgte durch denselben Beobachter bzw. dieselbe Beobachterin. Diplopie ist ein messbarer Parameter, der standardisiert erfasst wurde. Eine Verbesserung oder ein Verschwinden von Diplopie zeigt den Erfolg therapeutischer Maßnahmen an (6). Deshalb kann dieser Endpunkt als valide angesehen werden. Die Messungen wurden unter dem entsprechenden Feld im eCRF (Clinical Measures of Severity) dokumentiert.</p> <p>Die Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die einen Diplopiegrad > 0 im Studienauge zu Studienbeginn und eine Verbesserung um ≥ 1 Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um ≥ 1 Grad im anderen Auge zu Woche 24 aufweisen.</p> <p>Das vollständige Ansprechen in der binokularen Diplopie ist definiert als der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die einen Diplopiegrad > 0 im Studienauge zu Studienbeginn und einen Diplopiegrad = 0 zu Woche 24 aufweisen.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Werten:</u></p> <p>Folgende Imputationen wurden in der Auswertung des Endpunktes angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die zu Studienbeginn einen Diplopiegrad = 0 aufweisen, werden als Non-Responder imputiert. • Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Werte für die Diplopie aufwiesen, wurden als Non-Responder codiert. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Bestimmung der Diplopie erfolgte während des Screenings, an Tag 1, zu Woche 3, 6 sowie</p>

Studie	Operationalisierung
	Woche 12, 18 und 24. <u>Auswertung</u> Der Endpunkt Diplopie wurde als Responderanalyse anhand einer dichotomen Auswertung auf Basis des ITT-Sets ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad zu Woche 24 mittels dichotomer Auswertung. • Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie zu Woche 24 mittels dichotomer Auswertung.
eCRF: electronic Case Report Form; EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy; ITT: Intention-to-treat Quellen: (44, 46)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Diplopie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HZNP-TEP-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen..

Das Verzerrungspotenzial der Studie HZNP-TEP-403 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung des Endpunkts „Diplopie“ erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, die randomisiert wurden. Da in die ITT-Population 62/62 (100,0 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, wurde hierdurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Diplopie“ ist daher als niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 4-27: Ergebnisse für die Endpunkte „Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad“ und „Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad								
42	6 (14,3)	20	2 (10,0)	1,43 [0,32; 6,46]	1,50 [0,27; 8,19]	0,04 [-0,19; 0,21]	0,6407	1,0000
Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie^b								
42	4 (9,5)	20	1 (5,0)	1,90 [0,23; 15,96]	2,00 [0,21; 19,16]	0,05 [-0,16; 0,19]	0,5441	1,0000
Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Grad der Diplopie bei Studienbeginn = 0 wurden in der Analyse als Non-Responder betrachtet. Fehlende Werte wurden durch Non-Responder Imputation ersetzt. a: Imputierte Werte i (%) für den Teprotumumab-Arm bzw. den Placebo-Arm betragen 3 (7,1) bzw. 0 (0,0). b: Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie bedeutet das Erreichen eines Diplopiegrades = 0 bis Woche 24 im Studienauge. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; i: imputierter Wert; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quellen: (2, 3)								

Folgendes konnten die Ergebnisse zu der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad zeigen (siehe Tabelle 4-27):

- Eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um ≥ 1 Grad im anderen Auge zeigte sich im Teprotumumab-Arm bzw. Placebo-Arm bei 14,3 % bzw. 10,0 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 (siehe Tabelle 4-27).
- Es besteht ein positiver Trend für eine höhere Wahrscheinlichkeit unter Teprotumumab gegenüber Placebo eine Verbesserung der Diplopie um ≥ 1 Grad zu erreichen (RR: 1,43 (95 %-KI [0,32; 6,46]); p-Wert = 0,6407; siehe Tabelle 4-27).

Die Ergebnisse zum vollständigen Ansprechen der binokularen Diplopie zeigen (siehe Tabelle 4-27):

- Ein vollständiges Ansprechen der binokularen Diplopie erreichten 9,5 % der Teilnehmenden im Teprotumumab-Arm bzw. 5,0 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Placebo-Arm.
- Mit Teprotumumab zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, ein vollständiges Ansprechen der Diplopie zu erreichen (RR: 1,90 (95 %-KI [0,23; 15,96]); p-Wert = 0,5441; siehe Tabelle 4-27).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit der Studie HZNP-TEP-403 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-28: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“

Studie	Operationalisierung
HZNP-TEP-403	<p>Der GO-QoL ist ein multi-dimensionales Instrument zur Messung der Lebensqualität. Im Rahmen der Nutzenkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ werden die 2 Funktionsskalen „Visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ dargestellt. In der Subskala „Visuelle Funktion“ werden die Folgen von Diplopie und verminderter Sehschärfe auf die Sehfunktion der Patientinnen und Patienten erfragt. In der Subskala „Erscheinungsbild“ werden die psychosozialen Folgen einer Entstellung im Zusammenhang mit der EO bei den Patientinnen und Patienten erhoben. Die Items werden auf einer 3-Punkte-Likert-Skala beantwortet (1 Punkt für "ja, stark eingeschränkt", 2 Punkte für "ja, ein wenig eingeschränkt" und 3 Punkte für "nein, überhaupt nicht eingeschränkt"). Die für die Fragen 1 bis 8 (Subskala „Visuelle Funktion“) und 9 bis 16 (Subskala „Erscheinungsbild“) vergebenen Punkte werden zur jeweiligen Rohpunktzahl (die jeweils zwischen 8 und 24 Punkten liegen kann) aufsummiert und mittels einer Transformation umgerechnet. Die transformierte Punktzahl liegt zwischen 0 und 100, wobei ein niedrigerer Wert eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet.</p> <p>Der GO-QoL ist ein reliabler und patientenzentrierter Endpunkt, der die funktionellen und psychosozialen Auswirkungen der EO erfasst (39). Dieser ist in der vorliegenden Indikation validiert (40) und wird als bevorzugtes krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit endokriner Orbitopathie von der EUGOGO empfohlen (6, 41).</p> <p>Die Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten die eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert des GO-QoL aufweisen.</p> <p>Die mittlere Veränderung der Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen des GO-QoL gegenüber dem Ausgangswert ist definiert als der Durchschnitt der bei jedem geplanten Besuch erhobenen Werte für die Gesamtpunktzahl und für die beiden Subskalen im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p><u>Umgang mit fehlenden Werten</u></p> <p>Folgende Imputationen wurden in der Auswertung des Endpunktes angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwiesen, wurden als Non-Responder codiert. • Für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer ohne Beobachtungen nach Erhebung des Ausgangswertes wurde die Veränderung zum Ausgangswert für den 1. Zeitpunkt nach Erhebung des Ausgangswertes auf 0 gesetzt. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte während des Screenings, an Tag 1, zu Woche 6 sowie Woche 12 und 24.</p> <p><u>Schwellenwert</u></p> <p>Eine Veränderung in Höhe von 15 % der Skalenspannweite wird gemäß der Modulvorlage des G-BA herangezogen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Auswertung</u></p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand einer dichotomen Analyse sowie anhand einer kontinuierlichen Auswertung mittels MMRM auf Basis des ITT-Sets ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 für die Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen des GO-QoL mittels dichotomer Auswertung. <p>Folgende Auswertungen wurden supportiv dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen des GO-QoL im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert anhand einer MMRM-Analyse. • Mittlere Veränderung der Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen des GO-QoL im Studienauge im Vergleich zum Ausgangswert je Erhebungszeitpunkt anhand einer MMRM-Analyse. <p>Aufgrund der ähnlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen wurde auf Überlebenszeitanalysen verzichtet.</p>
<p>EO: Endokrine Orbitopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; ITT: Intention-to-treat, MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen Quellen: (44, 46)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „GO-QoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HZNP-TEP-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen..

Das Verzerrungspotenzial der Studie HZNP-TEP-403 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“ erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, die randomisiert wurden. Da in die ITT-Population 62/62 (100,0 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, wurde hierdurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“ ist daher als niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Fragebogen GO-QoL aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Zeitpunkt	Teprotumumab		Placebo	
	In Behandlung zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl Personen mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	In Behandlung zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl Personen mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
GO-QoL Gesamtpunktzahl				
Ausgangswert	42	42 (100,0)	20	20 (100,0)
Woche 6	42	39 (92,9)	20	19 (95,0)
Woche 12	42	39 (92,9)	20	18 (90,0)
Woche 24	42	39 (92,9)	20	20 (100,0)
Ausgangswert und mindestens eine Beobachtung nach Erhebung des Ausgangswertes	42	39 (92,9)	20	20 (100,0)
GO-QoL „Visuelle Funktion“				
Ausgangswert	42	42 (100,0)	20	20 (100,0)
Woche 6	42	39 (92,9)	20	19 (95,0)
Woche 12	42	39 (92,9)	20	18 (90,0)
Woche 24	42	39 (92,9)	20	20 (100,0)
Ausgangswert und mindestens	42	39 (92,9)	20	20 (100,0)

Zeitpunkt	Teprotumumab		Placebo	
	In Behandlung zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl Personen mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)	In Behandlung zum Zeitpunkt der Bewertung	Anzahl Personen mit ausgefülltem Fragebogen zum jeweiligen Zeitpunkt (%)
eine Beobachtung nach Erhebung des Ausgangswertes				
GO-QoL „Erscheinungsbild“				
Ausgangswert	42	42 (100,0)	20	20 (100,0)
Woche 6	42	39 (92,9)	20	19 (95,0)
Woche 12	42	39 (92,9)	20	18 (90,0)
Woche 24	42	39 (92,9)	20	20 (100,0)
Ausgangswert und mindestens eine Beobachtung nach Erhebung des Ausgangswertes	42	39 (92,9)	20	20 (100,0)
<p>Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; ITT: Intention-to-treat Quelle: (3)</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 4-31: Ergebnisse zum Endpunkt „GO-QoL – Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Verbesserung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl um ≥ 15 Punkte								
42	11 (26,2)	20	5 (25,0)	1,05 [0,42; 2,61]	1,06 [0,31; 3,62]	0,01 [-0,25; 0,23]	0,9209	1,0000
Verschlechterung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl um ≥ 15 Punkte								
42	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,48 [0,03; 7,23]	0,46 [0,03; 7,81]	-0,03 [-0,22; 0,09]	0,5884	0,5447
Verbesserung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ um ≥ 15 Punkte								
42	10 (23,8)	20	2 (10,0)	2,38 [0,57; 9,87]	2,81 [0,55; 14,27]	0,14 [-0,10; 0,32]	0,2019	0,3063
Verschlechterung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ um ≥ 15 Punkte								
42	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,48 [0,03; 7,23]	0,46 [0,03; 7,81]	-0,03 [-0,22; 0,09]	0,5884	0,5447
Verbesserung in der GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“ um ≥ 15 Punkte								
42	10 (23,8)	20	6 (30,0)	0,79 [0,34; 1,88]	0,73 [0,22; 2,40]	-0,06 [-0,32; 0,17]	0,6055	0,7572
Verschlechterung in der GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“ um ≥ 15 Punkte								
42	2 (4,8)	20	0 (0,0)	2,44 [0,12; 48,62]	2,53 [0,12; 55,20]	0,05 [-0,13; 0,16]	0,3251	1,0000
Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Fehlende Werte wurden durch Non-Responder Imputation ersetzt. a: Imputierte Werte i (%) für den Teprotumumab-Arm bzw. den Placebo-Arm betragen 3 (7,1) bzw. 0 (0,0). CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; GO-QoL: Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life; i: imputierter Wert; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus Quellen: (2, 3)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Auch in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, ermittelt anhand des GO-QoL Fragebogens, ergab sich eine positive Tendenz unter der Behandlung mit Teprotumumab (siehe Tabelle 4-31). Für die Gesamtpunktzahl und die beiden Subskalen zeigten 26,2 % bzw. jeweils 23,8 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter der Behandlung mit Teprotumumab eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Vergleich dazu zeigte sich im Placebo-Arm lediglich bei 25,0 % der Teilnehmenden eine Verbesserung in der Gesamtpunktzahl. Für die beiden Subskalen konnte eine Verbesserung der Lebensqualität bei 10,0 % bzw. 30,0 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer festgestellt werden. Die Analysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität um ≥ 15 Punkte bestätigten den positiven Trend zugunsten von Teprotumumab und zeigen, dass die Behandlung mit Teprotumumab nicht nur häufiger zu einer Verbesserung der Lebensqualität führte, sondern auch das Risiko einer Verschlechterung verringerte (siehe Tabelle 4-31).

Tabelle 4-32: Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Veränderung des GO-QoL gegenüber dem Ausgangswert für den gesamten Zeitverlauf“ aus Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo	
N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
GO-QoL Gesamtpunktzahl							
42	66,27 (21,735)	7,58 (1,637)	20	60,44 (20,317)	4,36 (2,362)	3,22 [-2,55; 8,99] 0,2685	0,30 [-0,24; 0,83]
GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“							
42	86,42 (20,032)	7,40 (1,400)	20	81,38 (18,839)	2,46 (2,023)	4,94 [0,00; 9,87] 0,0499	0,54 [-0,00; 1,08]
GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“							
42	46,43 (29,546)	8,15 (2,327)	20	40,00 (28,562)	5,23 (3,345)	2,92 [-5,25; 11,09] 0,4777	0,19 [-0,34; 0,73]
<p>Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer MMRM-Analyse. Die Veränderung zum Ausgangswert wurde als abhängige Variable genutzt, Ausgangswert, Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, sowie die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und Ausgangswert waren unabhängige Variablen im Modell. Bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ohne Beobachtungen nach Erhebung des Ausgangswertes wurde die Veränderung zum Ausgangswert für den 1. Zeitpunkt nach Erhebung des Ausgangswertes auf 0 gesetzt.</p> <p>GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; SE: Standardfehler; StD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo	
N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Quellen: (2, 3)							

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung der Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen des GO-QoL gegenüber dem Ausgangswert zeigten insgesamt einen positiven Trend zugunsten von Teprotumumab. und speziell für die Subskala „Visuelle Funktion“ einen statistisch signifikanten Vorteil über die gesamte Studiendauer (LS-Mean Differenz: 4,94 (95 %-KI [0,00; 9,87]); p-Wert = 0,0499; siehe Tabelle 4-32).

Tabelle 4-33: Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Veränderung des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert“ aus Studie HZNP-TEP-403

Zeitpunkt	Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo	
	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
GO-QoL Gesamtpunktzahl								
Ausgangswert	42	66,27 (21,735)	-	20	60,44 (20,317)	-	-	-
Woche 6	42	66,27 (21,735)	3,84 (1,548)	19	60,99 (20,721)	4,35 (2,296)	-0,51 [-6,07; 5,05] 0,8547	-0,05 [-0,59; 0,49]
Woche 12	39	66,32 (21,729)	9,57 (2,236)	18	61,08 (21,372)	3,57 (3,274)	6,00 [-1,96; 13,97] 0,1368	0,42 [-0,14; 0,99]
Woche 24	39	66,32 (21,729)	9,32 (2,320)	20	60,44 (20,317)	5,15 (3,274)	4,17 [-3,89; 12,23] 0,3048	0,28 [-0,26; 0,82]
GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“								
Ausgangswert	42	86,42 (20,032)	-	20	81,38 (18,839)	-	-	-
Woche 6	42	86,42 (20,032)	5,59 (1,530)	19	80,78 (19,155)	4,06 (2,265)	1,53 [-3,96; 7,02] 0,5782	0,15 [-0,39; 0,70]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Zeitpunkt	Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo	
	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	N	MW (StD) zu Studienbeginn	Änderung gegenüber Ausgangswert LS-Mean (SE) in Punkten	Differenz im LS-Mean [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Woche 12	39	86,01 (20,636)	7,86 (2,187)	18	81,40 (19,449)	0,90 (3,205)	6,97 [-0,82; 14,75] 0,0786	0,50 [-0,06; 1,07]
Woche 24	39	86,01 (20,636)	8,73 (1,661)	20	81,38 (18,839)	2,41 (2,329)	6,31 [0,57; 12,06] 0,0318	0,60 [0,05; 1,15]
GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“								
Ausgangswert	42	46,43 (29,546)	-	20	40,00 (28,562)	-	-	-
Woche 6	42	46,43 (29,546)	2,48 (2,174)	19	41,45 (28,581)	3,81 (3,223)	-1,33 [-9,12; 6,46] 0,7337	-0,09 [-0,64; 0,45]
Woche 12	39	46,96 (28,887)	11,92 (3,125)	18	41,32 (29,715)	4,68 (4,564)	7,24 [-3,86; 18,34] 0,1968	0,37 [-0,20; 0,93]
Woche 24	39	46,96 (28,887)	10,03 (3,595)	20	40,00 (28,562)	7,19 (5,074)	2,85 [-9,64; 15,33] 0,6499	0,12 [-0,42; 0,66]
<p>Als Analysepopulation wurde die ITT-Population genutzt. Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer MMRM-Analyse. Die Veränderung zum Ausgangswert wurde als abhängige Variable genutzt, Ausgangswert, Behandlungsgruppe, Zeitpunkt, sowie die Interaktionen zwischen Zeitpunkt und Behandlungsgruppe und Zeitpunkt und Ausgangswert waren unabhängige Variablen im Modell. Bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern ohne Beobachtungen nach Erhebung des Ausgangswertes wurde die Veränderung zum Ausgangswert für den 1. Zeitpunkt nach Erhebung des Ausgangswertes auf 0 gesetzt.</p> <p>GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; SE: Standardfehler; StD: Standardabweichung; vs.: versus</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>								

Zu Woche 24 konnte für die GO-QoL Gesamtpunktzahl und beide Subskalen eine Verbesserung des GO-QoL zugunsten von Teprotumumab gegenüber Placebo festgestellt werden. Für die Subskala „Visuelle Funktion“ war diese Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert gemäß MMRM-Analyse statistisch signifikant (LS-Mean Differenz: 6,31 (95 %-KI [0,57; 12,06]); p-Wert = 0,0318; siehe Tabelle 4-33).

Die Verlaufskurven der mittleren Veränderungen zum Ausgangswert sind in Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 dargestellt.

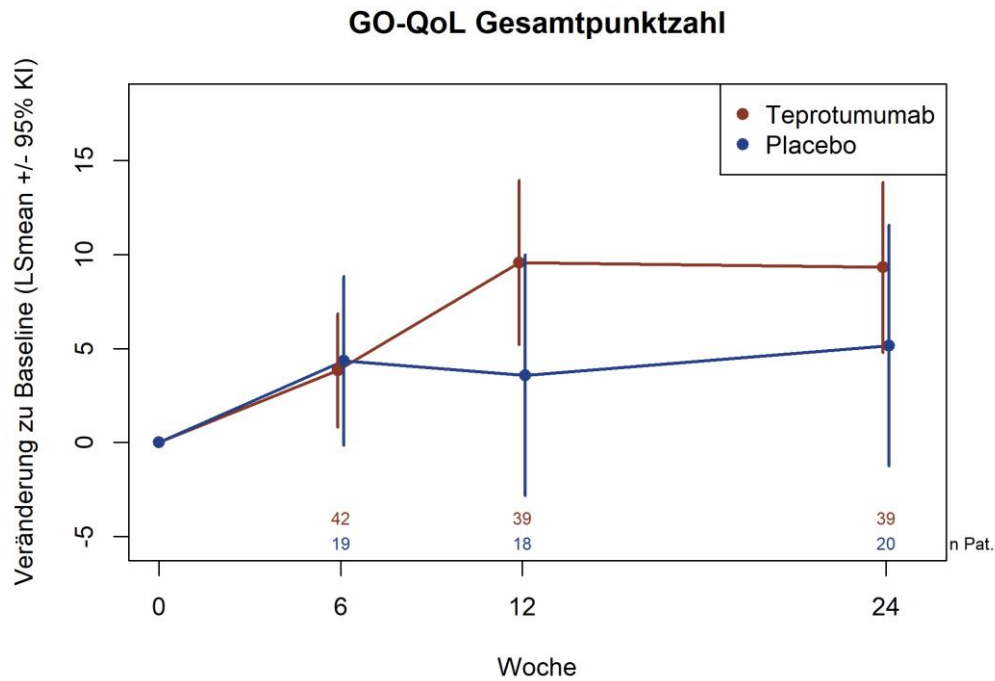


Abbildung 4-3: Verlaufskurve zum Endpunkt „Mittlere Veränderung der Gesamtpunktzahl des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403, ITT-Population

Quelle: (3)

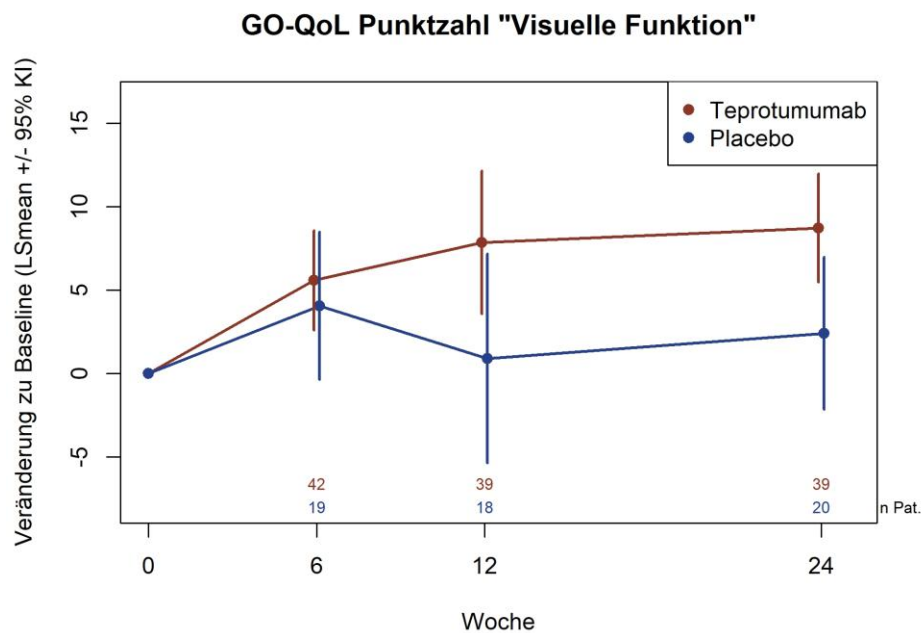


Abbildung 4-4: Verlaufskurve zum Endpunkt „Mittlere Veränderung der Subskala „Visuelle Funktion“ des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403, ITT-Population

Quelle: (3)

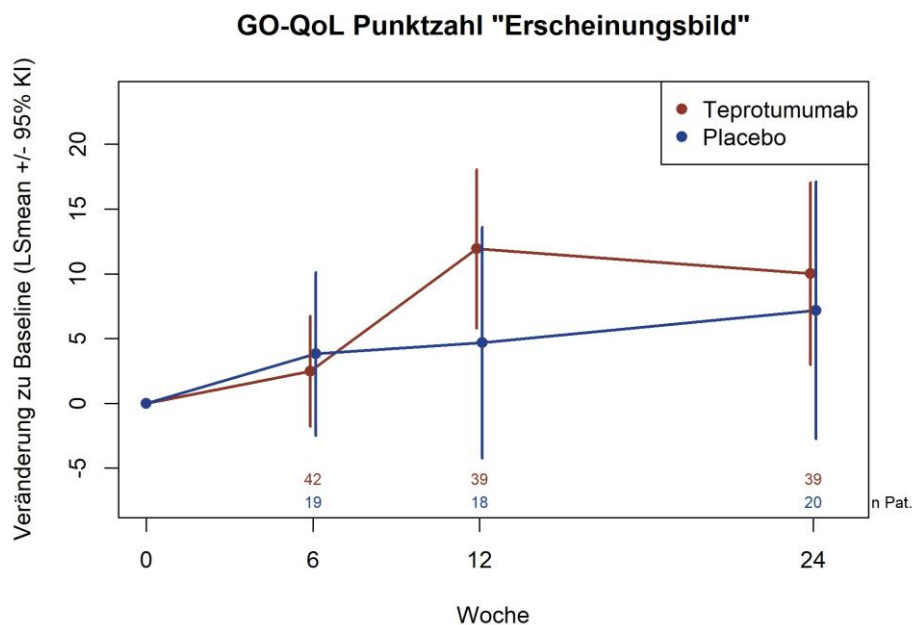


Abbildung 4-5: Verlaufskurve zum Endpunkt „Mittlere Veränderung der Subskala „Erscheinungsbild“ des GO-QoL je Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24“ aus Studie HZNP-TEP-403, ITT-Population

Quelle: (3)

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit der Studie HZNP-TEP-403 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
HZNP-TEP-403	<p>UE wurden für alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfasst, die mindestens einmal Studienmedikation verabreicht bekommen haben. UE waren definiert als UE, die nach Verabreichung der 1. Dosis der Studienmedikation bis zum Tag vor der 1. Dosis in der Open-Label Behandlungsphase der Studie für diejenigen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer auftraten, die an der Open-Label Behandlungsphase teilgenommen haben. Für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die nicht in die Open-Label Behandlungsphase eingetreten sind, waren UE definiert als UE, die nach Verabreichung der 1. Dosis der Studienmedikation bis 21 Tage nach der letzten Behandlung in der doppelblinden Behandlungsphase der Studie auftraten.</p> <p>UE wurden für dieses Dossier gemäß MedDRA Version 26.0 kodiert und die Einteilung des Schweregrads wurde gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Folgende Analysen zu UEs werden im vorliegenden Dossier für die Studie HZNP-TEP-403 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • Gesamtrate SUE • Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene (deskriptiv) • Gesamtrate UESI • Gesamtrate SUESI • Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) <p>UESI sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A priori: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anaphylaxie (SMQ: Anaphylaktische/anaphylaktoide Schockzustände [„Broad“-Definition]) ○ Hyperglykämie (SMQ: Hyperglykämie/neu aufgetretener Diabetes Mellitus [„Broad“-Definition]) ○ Hörstörung (SMQ: Hör- und Gleichgewichtsstörungen [„Broad“-Definition]) ○ entzündlichen Darmerkrankung (erhoben anhand des high level term „Colitis (exkl. Infektiös)) • Post-Hoc: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infusionsreaktion (SMQ: Infusionsbedingte Reaktionen) <p><u>Erhebung</u> Die Bestimmung der UE erfolgte während jeder Visite.</p> <p><u>Auswertung</u> Der Endpunkt UE wurde mittels dichotomer Auswertung erhoben. Aufgrund der ähnlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen wurde auf Überlebenszeitanalysen verzichtet.</p>
	<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety Analysis Set; SMQs: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; SUESI: Schwerwiegendes UESI; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p> <p>Quellen: (44, 46)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HZNP-TEP-403	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HZNP-TEP-403 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Erhebung der UE und UESI fand aufgrund des Studiendesigns verblindet statt. Die Kodierung der UE erfolgt mittels MedDRA Version 26.0 und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03. Außerdem wurden die UESI mittels der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 klassifiziert. Durch die Klassifikation der UE und UESI nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE, kann zusätzlich zu der Verblindung von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, da aufgrund der klaren Definition und Festlegung dieser Endpunkte von einer objektivierbaren Komponente auszugehen ist. Ebenso wird bei Therapieabbrüchen aufgrund UE wegen der standardisierten Kriterien, die einen solchen Abbruch bedingen, nicht von einer hohen Verzerrung des Gruppenvergleichs ausgegangen.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis des SAS gemäß dem „as treated“-Prinzip, d. h. entsprechend der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation. Demzufolge wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist mit niedrig zu bewerten (siehe Anhang 4-F).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Gesamtraten UE

Tabelle 4-36: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtraten UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Gesamtrate UE								
41	33 (80,5)	20	16 (80,0)	1,01 [0,77; 1,31]	1,03 [0,27; 3,94]	-0,00 [-0,26; 0,20]	0,9644	1,0000
Gesamtrate SUE								
41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]	0,47 [0,03; 8,01]	-0,03 [-0,23; 0,10]	0,6010	1,0000
Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]	0,47 [0,03; 8,01]	-0,03 [-0,23; 0,10]	0,6010	1,0000
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE								
41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]	0,47 [0,03; 8,01]	-0,03 [-0,23; 0,10]	0,6010	1,0000
Als Analysepopulation wurde das SAS genutzt. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quellen: (2, 3)								

In der Studie HZNP-TEP-403 wiesen in beiden Behandlungsarmen insgesamt 80,5 % (Teprotumumab) bzw. 80,0 % (Placebo) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 4-36). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte ein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

vergleichbares Risiko für das Auftreten eines UEs unter Behandlung mit Teprotumumab gegenüber Placebo (RR: 1,01 (95 %-KI [0,77; 1,31]); p-Wert = 0,9644).

Im Teprotumumab-Behandlungsarm traten SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) und UEs, die zum Therapieabbruch führten (jeweils 2,4 %); seltener als im Placebo-Arm auf (jeweils 5,0 %; siehe Tabelle 4-36). Es zeigte sich für SUEs, schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) und UEs, die zum Therapieabbruch führten, jeweils ein positiver Trend für ein geringeres Risiko unter Teprotumumab (jeweils RR: 0,49 (95 %-KI [0,03; 7,40]); p-Wert = 0,6010).

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-37: Ergebnisse zum Endpunkt „UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % bzw. ≥ 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in einem Studienarm auftraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
41	19 (46,3)	20	4 (20,0)	2,32 [0,91; 5,91]	3,45 [0,98; 12,13]	0,26 [-0,03; 0,48]	0,0481	0,0546
PT: Muskelspasmen								
41	17 (41,5)	20	2 (10,0)	4,15 [1,06; 16,22]	6,37 [1,30; 31,18]	0,31 [0,04; 0,51]	0,0135	0,0176
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
41	10 (24,4)	20	0 (0,0)	10,50 [0,65; 170,65]	13,67 [0,76; 246,16]	0,24 [0,02; 0,40]	0,0166	0,0228
In der Tabelle werden nur die UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Eine vollständige Darstellung der UE nach SOC und PT findet sich in Anhang 4-G.								
Als Analysepopulation wurde das SAS genutzt. Für die Codierung der UE wurde MedDRA Version 26.0 verwendet.								
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus								
Quellen: (2, 3)								

Bei differenzierter Betrachtung und Beurteilung der UEs auf Basis der SOC und PT, wurden im Placebo-Arm signifikant weniger Ereignisse in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (RR: 2,32 (95 %-KI [0,91; 5,91]; p-Wert = 0,0481), einschließlich des PT Muskelspasmen (RR: 4,15 (95 %-KI [1,06; 16,22]; p-Wert = 0,0135) im Vergleich zum Teprotumumab-Arm beobachtet (siehe Tabelle 4-37). Zudem traten im Placebo-Arm Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes signifikant seltener auf als im Teprotumumab-Arm auf (RR: 10,50 (95 %-KI [0,65; 170,65]); p-Wert = 0,0166) (siehe Tabelle 4-37).

In Bezug auf die SUE sowie die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Teprotumumab und Placebo.

Eine vollständige Übersicht der UE nach SOC und PT, einschließlich der nicht statistisch signifikanten Ergebnisse, ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle 4-38 sind alle UE auf Ebene der PT und SOC gelistet, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Systemorganklasse (SOC) Preferred Term (PT)	Teprotumumab		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	41	0 (0,0)	20	1 (5,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	41	0 (0,0)	20	1 (5,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	41	1 (2,4)	20	0 (0,0)
Schallleitungsschwerhörigkeit (PT)	41	1 (2,4)	20	0 (0,0)

Als Analysepopulation wurde das SAS genutzt. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 verwendet.
 MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; PT: Preferred Term nach MedDRA; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis
 Quellen: (2, 3)

Zwischen den Behandlungsarmen traten gleichermaßen Abbrüche der Studienmedikation auf (n = 2). Im Placebo-Arm brach 1 Studienteilnehmerin oder Studienteilnehmer aufgrund des SOCs „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ mit dem PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion die Behandlung“ ab. Zudem brach 1 Studienteilnehmerin oder Studienteilnehmer im Teprotumumab-Arm aufgrund eines SOCs „Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths“ mit dem PT „Schallleitungsschwerhörigkeit“ die Behandlung ab.

Gesamtraten UESI

Tabelle 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtraten UESI“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Gesamtrate UESI								
41	15 (36,6)	20	7 (35,0)	1,05 [0,51; 2,15]	1,07 [0,35; 3,27]	0,02 [-0,26; 0,26]	0,9044	1,0000
Gesamtrate SUESI								
41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]	0,47 [0,03; 8,01]	-0,03 [-0,23; 0,10]	0,6010	1,0000
Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)								
41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]	0,47 [0,03; 8,01]	-0,03 [-0,23; 0,10]	0,6010	1,0000
Als Analysepopulation wurde das SAS genutzt. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUESI: schwerwiegendes UESI; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; vs.: versus Quellen: (2, 3)								

In der Studie HZNP-TEP-403 traten bei 36,6 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die Teprotumumab erhielten, und bei 35,0 % im Placebo-Arm mindestens ein UESI auf (siehe Tabelle 4-39). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte ein vergleichbares Risiko für das Auftreten eines UESIs unter Behandlung mit Teprotumumab gegenüber Placebo (RR: 1,05 (95 %-KI [0,51; 2,15]); p-Wert = 0,9044).

Sowohl im Teprotumumab- als auch im Placebo-Arm traten SUESIs im Zusammenhang mit der Studienmedikation sowie schwere UESIs (CTCAE Grad ≥ 3) in vergleichbarer Häufigkeit auf – jeweils bei 1 Studienteilnehmerin bzw. 1 Studienteilnehmer.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UESI nach Term/SMQ

Tabelle 4-40: Ergebnisse zum Endpunkt „UESI nach Term/SMQ“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie HZNP-TEP-403

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Anaphylaxie								
<i>Gesamtrate</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
<i>SUESI</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
Infusionsreaktion								
<i>Gesamtrate</i>								
41	2 (4,9)	20	3 (15,0)	0,33 [0,06; 1,79]	0,29 [0,04; 1,90]	-0,10 [-0,33; 0,06]	0,1797	0,3191
<i>SUESI</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
Hyperglykämie								
<i>Gesamtrate</i>								
41	6 (14,6)	20	2 (10,0)	1,46 [0,32; 6,61]	1,54 [0,28; 8,43]	0,05 [-0,18; 0,22]	0,6176	1,0000
<i>SUESI</i>								
41	0 (0,0)	20	1 (5,0)	0,17 [0,01; 3,92]	0,16 [0,01; 4,02]	-0,05 [-0,25; 0,05]	0,1522	0,3279
<i>Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</i>								
41	0 (0,0)	20	1 (5,0)	0,17 [0,01; 3,92]	0,16 [0,01; 4,02]	-0,05 [-0,25; 0,05]	0,1522	0,3279

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo				
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert (CMH-Test)	p-Wert (Fisher-Test)
Hörstörung								
<i>Gesamtrate</i>								
41	9 (21,9)	20	2 (10,0)	2,20 [0,52; 9,23]	2,53 [0,49; 13,01]	0,12 [-0,12; 0,30]	0,2583	0,3122
<i>SUESI</i>								
41	1 (2,4)	20	0 (0,0)	1,50 [0,06; 35,27]	1,52 [0,06; 38,94]	0,02 [-0,15; 0,13]	0,4849	1,0000
<i>Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</i>								
41	1 (2,4)	20	0 (0,0)	1,50 [0,06; 35,27]	1,52 [0,06; 38,94]	0,02 [-0,15; 0,13]	0,4849	1,0000
Entzündliche Darmerkrankung								
<i>Gesamtrate</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
<i>SUESI</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</i>								
41	0 (0,0)	20	0 (0,0)	0,50 [0,01; 24,33]	0,49 [0,01; 25,80]	n. b.	n. b.	n. b.
Als Analysepopulation wurde das SAS genutzt. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; n. b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; vs.: versus Quellen: (2, 3)								

Von den im SAP a priori definierten UESIs sowie für das post-Hoc definierte UESI „Infusionsreaktion“ zeigten sich weder für die Gesamtraten noch bei differenzierter Betrachtung nach Schweregrad statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-40).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit der Studie HZNP-TEP-403 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-41 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter ^a	Geschlecht	Raucherstatus ^a	Abstammung
Mortalität				
Gesamtmortalität ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Proptosis				
Ansprechrate der Proptosis	n. d.	●	n. d.	●
Mittlere Veränderung der Proptosis gegenüber dem Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Mittlere Veränderung der Proptosis für jeden Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Diplopie				
Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Vollständiges Ansprechen der binokularen Diplopie ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
GO-QoL				
Verbesserung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl um ≥ 15 Punkte	n. d.	○	n. d.	○
Verschlechterung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl um ≥ 15 Punkte ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Verbesserung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ um ≥ 15 Punkte	n. d.	○	n. d.	○
Verschlechterung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ um ≥ 15 Punkte ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Verbesserung in der GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“ um ≥ 15 Punkte	n. d.	○	n. d.	○
Verschlechterung in der GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“ um ≥ 15 Punkte ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Mittlere Veränderung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Mittlere Veränderung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ im Vergleich zum Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Mittlere Veränderung in der GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“ im Vergleich zum Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Mittlere Veränderung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl für jeden Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Mittlere Veränderung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ für jeden Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter ^a	Geschlecht	Raucherstatus ^a	Abstammung
Mittlere Veränderung in der GO-QoL Punktzahl „Erscheinungsbild“ für jeden Erhebungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UE				
Gesamtrate UE	n. d.	●	n. d.	●
UE nach SOC/PT	n. d.	●	n. d.	●
Gesamtrate SUE ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
SUE nach SOC und PT ^b	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT ^c	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate UESI	n. d.	○	n. d.	○
UESI nach Term/SMQ ^f	n. d.	○	n. d.	○
Gesamtrate SUESI ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
SUESI nach Term/SMQ ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) nach Term/SMQ ^d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-Hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt bzw. dargestellt.</p> <p>a: Für die Subgruppenmerkmale Raucherstatus und Alter lagen in mindestens einem Behandlungsarm je Merkmal weniger als 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bei Studienbeginn vor. Daher wurde für diese Merkmale auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>b: Für diese Endpunkte existiert keine Subgruppe mit mindestens 10 Ereignissen. Daher wurde für diese Endpunkte keine Subgruppenanalyse dargestellt (siehe Anhang 4-G).</p> <p>c: Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden supportiv dargestellt. Deshalb wird auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>d: Für diese Endpunkte sind für kein Subgruppenmerkmal der Subgruppe über beide Behandlungsarme hinweg mindestens 10 Ereignisse aufgetreten. Daher wurde für diese Endpunkte keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn mindestens 1 Subgruppenmerkmal der</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter ^a	Geschlecht	Raucherstatus ^a	Abstammung
Subgruppe über beide Behandlungsarme hinweg mindestens 10 Ereignisse enthielt (Subgruppenregel 2). e: Die Ergebnisse der Hauptanalyse wurden deskriptiv dargestellt, deshalb wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. f: Bei dem Endpunkt UESI nach Term/SMQ gab es nur für UESI „Hörstörung“ mindestens 10 Ereignisse in einem Subgruppenmerkmal. Daher wurden Subgruppenanalysen nur für das UESI „Hörstörung“ durchgeführt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GO-QoL: Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life; n. d.: Nicht durchgeführt bzw. dargestellt; MeDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; SUESI: Schwerwiegendes UESI; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse Quellen: (3, 44)				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-42 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für HZNP-TEP-403

Endpunkt Studie	Alter ^a	Geschlecht	Raucherstatus ^a	Abstammung ^b
Proptosis				
Ansprechrate der Proptosis	k. A.	0,5154	k. A.	0,1028
Go-QoL				
Verbesserung in der GO-QoL Gesamtpunktzahl um ≥ 15 Punkte	k. A.	0,5620	k. A.	0,3353
Verbesserung in der GO-QoL Punktzahl „Visuelle Funktion“ um ≥ 15 Punkte	k. A.	0,6962	k. A.	0,2144
Verbesserung in der GO-QoL Punktzahl Erscheinungsbild um ≥ 15 Punkte	k. A.	0,3130	k. A.	0,5133
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	k. A.	0,8489	k. A.	0,2545

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter ^a	Geschlecht	Raucherstatus ^a	Abstammung ^b
UE nach SOC/PT				
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	k. A.	0,4721	k. A.	0,6249
<i>PT: Muskelspasmen</i>	k. A.	0,5902	k. A.	0,6608
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	k. A.	n. b.	k. A.	n. b.
Gesamtrate UESI	k. A.	0,1734	k. A.	0,1948
UESI nach Term/SMQ				
Hörstörung	k. A.	0,4202	k. A.	0,3330
<p>a: Für die Subgruppenmerkmale Raucherstatus und Alter lagen in mindestens einem Behandlungsarm je Merkmal weniger als 10 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bei Studienbeginn vor. Daher wurde für diese Merkmale auf die Durchführung von Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>b: Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in den Kategorien „schwarz oder afroamerikanisch“, „asiatisch“, „andere“ waren < 5. Deshalb wurden sie zu ‚Nicht-Weiß‘ zusammengefasst.</p> <p>GO-QoL: Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life; k. A.: Keine Angaben; n. b.: Nicht berechenbar; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term nach MedDRA; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p> <p>Quelle: (3)</p>				

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Es wurde keine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$) festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden nur in Anhang 4-G dargestellt.

Mit der Studie HZNP-TEP-403 lag nur eine relevante Studie im AWG vor, sodass die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich war.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungswise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-44: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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 4-47: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium zu bewerten, wird die randomisierte Studie HZNP-TEP-403 herangezogen.

Evidenzstufe

Mit der Studie HZNP-TEP-403 liegt eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase IV Studie vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis der Evidenzstufe Ib (21).

Studienqualität

Verzerrungspotenzial

Die Methodik der Studie HZNP-TEP-403 (Randomisierung, Verblindung der Gruppenzuteilung) entsprach den Standards der evidenzbasierten Medizin und wurde konsequent umgesetzt. Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 erfolgte mittels eines EDC-Systems. Die Zusammensetzung der Studienpopulation spiegelt hinsichtlich der Patientencharakteristika und demographischen Merkmale, wie z. B. Alter und Zeit seit der EO-Diagnose, die Zielpopulation in Deutschland wider (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Sowohl die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als auch Prüferinnen und Prüfer waren verblindet, sodass keine Kenntnis über die jeweilige Studienmedikation bestand. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Alle relevanten Analysen wurden unabhängig von den Ergebnissen vollständig dokumentiert. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie HZNP-TEP-403 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Gesamtmortalität war in der zugrundeliegenden Studie kein präspezifizierter Endpunkt, jedoch wurden alle Todesfälle im Rahmen der Verträglichkeit erfasst (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Gesamtmortalität ist anhand objektiver Kriterien bestimmbar, lässt sich frei von subjektiven Einflüssen erfassen und gewährleistet insbesondere in einer verblindeten Studie eine unverzerrte und zuverlässige Bewertung.

Die Analyse des medizinischen Zusatznutzens basiert auf etablierten und patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie HZNP-TEP-403 standardisiert erhoben und bewertet wurden.

Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert erläutert und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert und lassen klinisch relevante Aussagen zu (siehe Abschnitt 4.2.4).

Insgesamt wird die Validität der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Studie HZNP-TEP-403 als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie HZNP-TEP-403. Diese Studie untersucht Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Placebo entspricht einer adäquaten Umsetzung der vom G-BA benannten ZVT beobachtendes Abwarten. Die Ergebnisse der Studie lassen sich vollumfänglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Behandlung erfolgte

entsprechend den internationalen, auch in Deutschland gültigen, Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit EO (6).

Die Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Teprotumumab auf Basis der Zulassungsstudie beurteilt wird, sind in Tabelle 4-54 zusammengefasst.

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie HZNP-TEP-403

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	Ereignisse: 0,0 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 0,50 [0,01; 24,33] p-Wert = n. b.	Zusatznutzen nicht bewertbar
Morbidität		
Proptosis	<u>Ansprechrate der Proptosis zu Woche 24</u> Ereignisse: 61,9 % vs. 25,0 % RR [95 %-KI]: 2,48 [1,12; 5,49] p-Wert ^a = 0,0070	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<u>Supportive Analyse: Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -0,89 [-1,50; -0,27] p-Wert = 0,0056 Hedges' g [95 %-KI]: -0,77 [-1,32; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<u>Supportive Analyse: Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -1,48 [-2,28; -0,69] p-Wert = 0,0004 Hedges' g [95 %-KI]: -1,02 [-1,59; -0,45]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diplopie	<u>Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad zu Woche 24</u> Ereignisse: 14,3 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 1,43 [0,32; 6,46] p-Wert ^a = 0,6407	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
	<u>Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie zu Woche 24</u> Ereignisse: 9,5 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 1,90 [0,23; 15,96] p-Wert ^a = 0,5441	

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
GO-QoL	<u>Verbesserung^b Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> Ereignisse: 26,2 % vs. 25,0 % RR [95 %-KI]: 1,05 [0,42; 2,61] p-Wert ^a = 0,9209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<u>Verschlechterung^c Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,48 [0,03; 7,23] p-Wert ^a = 0,5884	
	<u>Supportive Analyse: Gesamtpunktzahl</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 3,22 [-2,55; 8,99] p-Wert = 0,2685 Hedges' g [95 %-KI]: 0,30 [-0,24; 0,83]	
	<u>Supportive Analyse: Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 4,17 [-3,89; 12,23] p-Wert = 0,3048 Hedges' g [95 %-KI]: 0,28 [-0,26; 0,82]	
	<u>Verbesserung^b „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 23,8 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 2,38 [0,57; 9,87] p-Wert ^a = 0,2019	
	<u>Verschlechterung^c „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,48 [0,03; 7,23] p-Wert ^a = 0,5884	
	<u>Supportive Analyse: „Visuelle Funktion“</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 4,94 [0,00; 9,87] p-Wert = 0,0499 Hedges' g [95 %-KI]: 0,54 [-0,00; 1,08]	
	<u>Supportive Analyse: „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 6,31 [0,57; 12,06] p-Wert = 0,0318 Hedges' g [95 %-KI]: 0,60 [0,05; 1,15]	
	<u>Verbesserung^b „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 23,8 % vs. 30,0 % RR [95 %-KI]: 0,79 [0,34; 1,88] p-Wert ^a = 0,6055	

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>Verschlechterung^c „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 4,8 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 2,44 [0,12; 48,62] p-Wert ^a = 0,3251	
	<u>Supportive Analyse: „Erscheinungsbild“</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 2,92 [-5,25; 11,09] p-Wert = 0,4777 Hedges' g [95 %-KI]: 0,19 [-0,34; 0,73]	
	<u>Supportive Analyse: „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 2,85 [-9,64; 15,33] p-Wert = 0,6499 Hedges' g [95 %-KI]: 0,12 [-0,42; 0,66]	
Sicherheit		
Gesamtrate UE	Ereignisse: 80,5 % vs. 80,0 % RR [95 %-KI]: 1,01 [0,77; 1,31] p-Wert ^a = 0,9644	
Gesamtrate SUE	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
UESI	<u>Gesamtrate UESI</u> Ereignisse: 36,6 % vs. 35,0 % RR [95 %-KI]: 1,05 [0,51; 2,15] p-Wert ^a = 0,9044	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
	<u>Gesamtrate SUESI</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
	<u>Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert ^a = 0,6010	
Häufige UE nach SOC und PT ^d	<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC)</u> Ereignisse: 46,3 % vs. 20,0 %	

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

Mortalität

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

Morbidität

Proptosis / Exophthalmus

Zu Woche 24 erreichten 61,9 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge im Vergleich zu 25,0 % im Placebo-Arm. Dies entspricht einer signifikanten absoluten Differenz in der Ansprechrate von 36,9 % zugunsten von Teprotumumab (RD: 0,37 (95 %-KI [0,05; 0,59])); p-Wert = 0,0070). Dies spiegelt einen klinisch relevanten Vorteil der Behandlung mit Teprotumumab gegenüber Placebo wider. Auch im relativen Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (RR: 2,48 (95 %-KI [1,12; 5,49])); p-Wert = 0,0070).

Der Vorteil in der Ansprechrate hinsichtlich der Reduktion der Proptosis wird durch supportive Analysen zur mittleren Veränderung der Proptosis gegenüber dem Ausgangswert weiter gestützt. Teprotumumab war Placebo sowohl insgesamt (LS-Mean Differenz: -0,89 (95 %-KI [-1,50; -0,27])); p-Wert = 0,0056 und Hedges' g -0,77 (95 %-KI [-1,32; -0,22])) als auch zu

Woche 24 (LS-Mean Differenz: -1,48 (95 %-KI [-2,28; -0,69]); p-Wert = 0,0004 und Hedges' g -1,02 (95 %-KI [-1,59; -0,45])) statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Diese Effekte unterstreichen den patientenrelevanten Zusatznutzen von Teprotumumab im Hinblick auf die Reduktion der Proptosis.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Proptosis“ belegen eine klinisch relevante Verbesserung durch Teprotumumab gegenüber der ZVT.

Diplopie

Eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um ≥ 1 Grad im anderen Auge, bewertet anhand der Bahn-Gorman-Skala, zeigte sich unter Teprotumumab bzw. Placebo bei 14,3 % bzw. 10,0 % der Studienteilnehmenden zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Daraus ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verbesserung der Diplopie um ≥ 1 Grad unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (RR: 1,43 (95 %-KI [0,32; 6,46]); p-Wert = 0,6407).

Ein ähnlich positiver Trend zeigte sich auch beim Endpunkt vollständiges Ansprechen der binokularen Diplopie. Die Ansprechrate lag im Teprotumumab-Arm bei 9,5 % und im Placebo-Arm bei 5,0 %. Ein vollständiges Ansprechen der Diplopie unter Teprotumumab (RR: 1,90 (95 %-KI [0,23; 15,96])); p-Wert = 0,5441) ist damit wahrscheinlicher als im Placebo-Arm.

Gesamtschau Morbidität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge erreicht. Zudem liegt eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um ≥ 1 Grad im anderen Auge sowie für ein vollständiges Ansprechen der Diplopie unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo vor. Entsprechend § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV (1) liegt für die Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der betrachteten Funktionsskala „Visuelle Funktion“ und der Gesamtpunktzahl des GO-QoL, wurden unter der Behandlung mit Teprotumumab durchweg positive Effekte im Vergleich zu Placebo beobachtet. Eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte trat im Teprotumumab-Arm häufiger auf. Mit Teprotumumab erreichten 26,2 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte der Gesamtpunktzahl und 23,8 % eine Verbesserung in der Subskala „Visuelle Funktion“. Im Vergleich dazu erreichten Studienteilnehmende im Placebo-Arm eine Verbesserung von 25,0 % in der Gesamtpunktzahl und 10,0 % in der Subskala „Visuelle Funktion“. Analysen zur Verschlechterung um ≥ 15 Punkte bestätigten den positiven Trend zugunsten von Teprotumumab. Die Ergebnisse legen nahe, dass Teprotumumab nicht nur häufiger zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt, sondern auch das Risiko einer Verschlechterung im Vergleich zu Placebo tendenziell verringern kann.

Dieses Ergebnis wird durch die supportive Analyse zur mittleren Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl und der beiden Subskalen im Vergleich zum Ausgangswert insgesamt und zu Woche 24 unterstützt. Für die mittlere Veränderung der Subskala „Visuelle Funktion“ über die gesamte Studiendauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Teprotumumab gegenüber Placebo (LS-Mean Differenz: 4,94 (95 %-KI [0,00; 9,87]); p-Wert = 0,0499 und Hedges' g 0,54 (95 %-KI [-0,00; 1,08])). Auch die mittlere Veränderung je Erhebungszeitpunkt der Subskala „Visuelle Funktion“ zeigte zu Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean Differenz: 6,31 (95 %-KI [0,57; 12,06]); p-Wert = 0,0318 und Hedges' g 0,60 (95 %-KI [0,05; 1,15])). Für die Subskala „Erscheinungsbild“ konnte ein positiver Trend zugunsten von Teprotumumab über die gesamte Studiendauer und zu Woche 24 nachgewiesen werden (LS-Mean Differenz: 2,92 (95 %-KI [-5,25; 11,09]); p-Wert = 0,4777; LS-Mean Differenz: 2,85 (95 %-KI [-9,64; 15,33]); p-Wert = 0,6499).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht. Dieser positive Effekt ist dabei konsistent über die GO-QoL Gesamtpunktzahl und die Subskala „Visuelle Funktion“. Signifikante Vorteile unter der Behandlung mit Teprotumumab konnten dabei in der mittleren Veränderung für die Subskala „Visuelle Funktion“ insgesamt und zu Woche 24 beobachtet werden. Für die Subskala „Erscheinungsbild“ konnte dieser positive Trend zugunsten von Teprotumumab ebenfalls nachgewiesen werden.

Gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV (1) liegt für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Hinweis auf einen **geringen Zusatznutzen** von Teprotumumab gegenüber der ZVT vor.

Sicherheit

Gesamtraten UE

In der Studie HZNP-TEP-403 traten keine signifikanten Unterschiede im Gesamtrisiko für UE zwischen den Behandlungsarmen auf (Teprotumumab: 80,5 % vs. Placebo: 80,0 %; RR: 1,01; 95 %-KI [0,77; 1,31]; p-Wert = 0,9644). Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE und therapiebedingte Abbrüche waren unter Teprotumumab tendenziell seltener als unter Placebo (jeweils 2,4 % vs. 5,0 %; RR: 0,49; 95 %-KI [0,03; 7,40]; p-Wert = 0,6010).

UESI

Für die Studie HZNP-TEP-403 wurden die UESI Anaphylaxie, Infusionsreaktion, Hyperglykämie, Hörstörung und entzündliche Darmerkrankung definiert. Weder für UESI insgesamt noch für eines der genannten UESI zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Teprotumumab oder Placebo. UESI traten in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (Teprotumumab: 36,6 % vs. Placebo: 35,0 %; RR: 1,05; 95 %-KI [0,51; 2,15]; p-Wert = 0,9044). SUESI und schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) traten unter

Teprotumumab mit jeweils 2,4 % tendenziell seltener auf als unter Placebo mit jeweils 5,0 % (RR jeweils: 0,49; 95 %-KI [0,03; 7,40]; p-Wert = 0,6010).

UE nach SOC und PT

Es zeigten sich bei 2 SOC und 1 PT statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo.

Ein vermehrtes Auftreten unter Teprotumumab ergab sich in Bezug auf die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (RR: 2,32; 95 %-KI [0,91; 5,91]; p-Wert = 0,0481), der zugehörigen PT Muskelspasmen (RR: 4,15; 95 %-KI [1,06; 16,22]; p-Wert = 0,0135) sowie der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (RR: 10,50; 95 %-KI [0,65; 170,65]; p-Wert = 0,0166).

Für SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt weist Teprotumumab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil auf. Über alle analysierten Kategorien hinweg, insbesondere mit Blick auf die schweren und schwerwiegenden UE, einschließlich solcher von speziellem Interesse sowie nach SOC und PT, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Dies bestätigt eine insgesamt gute Verträglichkeit von Teprotumumab.

Teprotumumab ist als insgesamt gut verträglich einzustufen und es lässt sich kein relevantes Sicherheitsrisiko im Vergleich zu Placebo erkennen. In der Gesamtbetrachtung wird gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV (1) für die Nutzenkategorie Sicherheit **kein Beleg für ein höheres Schadenspotential** abgeleitet.

Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demographische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. Insgesamt kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teprotumumab adressiert eine Erkrankung, für die derzeit nur eingeschränkt wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die EO ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die meist im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt. Sie betrifft das Weichteilgewebe in der Orbita sowie die Muskeln um die Augenhöhle und ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen, Gewebeumbau- und Gewebeexpansionsprozesse, die zu Funktionsstörungen führen (4, 5). Diese pathologischen Mechanismen führen zu strukturellen und funktionellen Einschränkungen, die sich unter anderem in Proptosis (Hervortreten der Augen), Diplopie (Doppelsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiges Schließen der Augenlider) und eingeschränkter Augenmotilität manifestieren (6, 7). Diese Beeinträchtigungen gehen häufig mit einer erheblichen psychischen Belastung und einer

signifikanten Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher (5, 8). Vor dem Hintergrund, dass für die Betroffenen im chronischen Krankheitsstadium bislang nur in ausgewählten Fällen einzig chirurgische Maßnahmen (9) als therapeutische Option zur Verfügung stehen, ist Teprotumumab aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs eine notwendige und dringend erforderliche, nicht-invasive, sichere, effektive und gezielt wirkende Behandlungsalternative. Derzeit gibt es neben Teprotumumab keine zugelassenen medikamentösen Therapien, die im chronischen Krankheitsstadium zum Einsatz kommen.

Teprotumumab ist der weltweit erste Wirkstoff, der gezielt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren EO entwickelt und am 19. Juni 2025 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde (9, 10). Es handelt sich um einen vollständig rekombinanten IgG 1 monoklonalen Antikörper, der als IGF-1R-Antagonist wirkt (11–13). Durch die Bindung an den IGF-1R wird dessen Signalübertragung unterbrochen sowie die Interaktion mit dem TSH-Rezeptor gestört – einem zentralen Mechanismus bei der Pathogenese der EO (14). Dies führt unter anderem zur Hemmung der bestehenden Entzündungsprozesse und einer Remodulation der Manifestationen der EO (14–17). In der klinischen Studie HZNP-TEP-403 zu Teprotumumab konnte eine signifikante Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen wie Proptosis sowie eine Verbesserung der Diplopie und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere bei der visuellen Funktion, gezeigt werden. Teprotumumab stellt damit eine vielversprechende Behandlungsoption für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium dar.

Durch die Reduktion der Krankheitssymptomatik kann die Belastung von Betroffenen im chronischen Krankheitsstadium deutlich verringert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden (vgl. Modul 3B Abschnitt 3.2.2).

Zusammenfassend zeigt Teprotumumab im Vergleich zur ZVT beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Placebo) einen **Zusatznutzen**, der sich in signifikanten Verbesserungen klinisch relevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich der Proptosis-Reduktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, widerspiegelt und mit einem insgesamt verträglichen Sicherheitsprofil einhergeht:

- Einer statistisch signifikanten sowie klinisch und patientenrelevanten Verbesserung der Proptosis,
- einem positiven Trend hinsichtlich der Verbesserung der Diplopie und
- einem konsistenten positiven Effekt und deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Zudem ergibt sich kein Beleg auf ein höheres Schadenspotenzial durch Teprotumumab.

Teprotumumab ist die erste zielgerichtete Therapie, die krankheitsmodifizierend für die Behandlung der EO zugelassen ist. Als einzige medikamentöse Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium bietet

Teprotumumab eine nicht-invasive, sichere, effektive und gezielt wirkende Alternative, um den hohen medizinischen Bedarf zu decken. Unter Berücksichtigung der Abwägung von Nutzen und Schaden, des Schweregrads der Erkrankung sowie des bestehenden Mangels an relevanten Behandlungsoptionen im chronischen Krankheitsstadium ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Teprotumumab. Diese Einschätzung trägt dem Versorgungskontext Rechnung, in dem Teprotumumab eine erforderliche und relevante Behandlungsoption darstellt, insbesondere für Betroffene mit fortbestehender Krankheitsaktivität und eingeschränkter Lebensqualität.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium	gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise

Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

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

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist; AM-NutzenV [online]. 2025 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. 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.
3. Amgen. Zusatzanalysen Studie HZNP-TEP-403. [unveröffentlicht]. 2025.
4. 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>.
5. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022; 292 (5): 692–716. <https://doi.org/10.1111/joim.13524>.

6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. European Medicines Agency. First treatment against severe thyroid eye disease [online]. 2025 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-against-severe-thyroid-eye-disease>.
10. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.6.2025 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "TEPEZZA - Teprotumumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2025)4090 [online]. 2025 [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166283/dec_166283_de.pdf.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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>.
15. Morshed SA, Ma R, Latif R, Davies TF. Mechanisms in Graves Eye Disease: Apoptosis as the End Point of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Inhibition. *Thyroid.* 2022; 32 (4): 429–39. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0176>.
16. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond).* 2019; 33 (2): 183–90. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0321-y>.
17. 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>.
18. Amgen. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS TEPEZZA® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025336/tepezza-r-500-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-338. [unveröffentlicht]. 2024.
20. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 09.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
22. 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>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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>.
26. Jiayun Men C, Kossler AL. Advances in the Medical Treatment of Thyroid Eye Disease: Current and Emerging Therapies. touchREVIEWS in Ophthalmology. 2024; 18 (1): 1–8.
27. 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.
28. 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.
29. 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>.
30. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016; 375 (16): 1552–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>.
31. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T, et al. Graves' disease and mental disorders. J Clin Transl Endocrinol. 2020; 19 : 100207. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100207>.
32. 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>.

33. 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>.
34. 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>.
35. Lee MS, Volpe NJ. Double Vision. *Curr Treat Options Neurol.* 2001; 3 (4): 383–8. <https://doi.org/10.1007/s11940-001-0042-5>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. Bartalena L, Wiersinga WM. Proposal for Standardization of Primary and Secondary Outcomes in Patients with Active, Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2020; 9 (Suppl 1): 3–16. <https://doi.org/10.1159/000510700>.
42. International Council for Harmonization. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2) [online]. 2016 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
44. Horizon Therapeutics. 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. Statistical Analysis Plan, Version 5.0 (21.03.2023). [unveröffentlicht]. 2023.
45. 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>.
46. Horizon Therapeutics. 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 Protocol (19.05.2023).
[unveröffentlicht]. 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-56 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1946 to December 12, 2025	
Suchfilter	Lefebvre (20) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	3754
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	455227
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	6147
4	1 or 2 or 3	457573
5	(Teprotumumab or TEPEZZA or TBT or R-1507 or R 1507 or R1507 or HZN-001 or "HZN 001" or HZN001 or RV-001 or "RV 001" or RV001 or DB-06343 or "DB 06343" or DB06343).af.	7748
6	1036734-93-6.rn.	0
7	5 or 6	7748
8	exp randomized controlled trial/	655277
9	controlled clinical trial.pt.	95777
10	(randomized or placebo or randomly).ab.	1245354
11	clinical trials as topic.sh.	206392
12	trial.ti.	354512
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1739879
14	exp animals/ not humans.sh.	5406142
15	13 not 14	1605697
16	4 and 7 and 15	68
17	remove duplicates from 16	68

Tabelle 4-57 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1991 to November 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	209
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	20058
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	447
4	1 or 2 or 3	20162
5	(Teprotumumab or TEPEZZA or TBT or R-1507 or R 1507 or R1507 or HZN-001 or "HZN 001" or HZN001 or RV-001 or "RV 001" or RV001 or DB-06343 or "DB 06343" or DB06343).af.	158
6	1036734-93-6.af.	0
7	5 or 6	158
8	4 and 7	68
9	remove duplicates from 8	66

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-58 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab OR TEPEZZA OR TBT OR R-1507 OR R 1507 OR R1507 OR HZN-001 OR "HZN 001" OR HZN001 OR RV-001 OR "RV 001" OR RV001 OR DB-06343 OR "DB 06343" OR DB06343 [other terms]
Treffer	74

Tabelle 4-59 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab OR TEPEZZA OR R-1507 OR "R 1507" OR R1507 OR HZN-001 OR "HZN 001" OR HZN001 OR RV-001 OR "RV 001" OR RV001 OR DB-06343 OR "DB 06343" OR DB06343
Treffer	12

Tabelle 4-60 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register Clinical Trials Information System (CTIS)

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab, TEPEZZA, R-1507, R 1507, R1507, HZN-001, HZN 001, HZN001, RV-001, RV 001, RV001, DB-06343, DB 06343, DB06343 [contain any of these terms]
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend, da alle im Volltext gesichteten Publikationen eingeschlossen wurden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04478994	ClinicalTrialsGOV: NCT04478994. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Explore Efficacy of TEPEZZA in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04478994 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[002]	NCT04029545	ClinicalTrialsGOV: NCT04029545. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled, Roll-over Retreatment Study of the Safety and Pain Associated With Injections of PN40082, RV001 With Topical Anesthetic or RV001 for Lip Augmentation. [online]. Stand: 20.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04029545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[003]	NCT06563856	ClinicalTrialsGOV: NCT06563856. A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects. [online]. Stand: 21.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563856 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[004]	NCT03199872	ClinicalTrialsGOV: NCT03199872. A Phase I/II Study of RV001V, a RhoC Anticancer Vaccine, Against Metastasis From Solid Tumours. [online]. Stand: 09.06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03199872 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[005]	NCT02103283	ClinicalTrialsGOV: NCT02103283. Phase 1, Open-Label Safety and Pharmacodynamic Study of RV001, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients With Diabetic Macular Edema (DME). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02103283 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[006]	NCT06674941	ClinicalTrialsGOV: NCT06674941. A Phase 1, Open-label, Single-dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Teprotumumab (High-concentration Formulation) Subcutaneous Administration in Healthy Adult Non-Japanese and Japanese Volunteers. [online]. Stand: 05.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06674941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[007]	NCT01868997	ClinicalTrialsGOV: NCT01868997. 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). [online]. Stand: 17.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[008]	NCT04040894	ClinicalTrialsGOV: NCT04040894. Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001). [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040894 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[009]	NCT04114825	ClinicalTrialsGOV: NCT04114825. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men With Biochemical Failure Following Curatively Intended Therapy For Localized Prostate Cancer (BRaVac). [online]. Stand: 28.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114825 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[010]	NCT03461211	ClinicalTrialsGOV: NCT03461211. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461211 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[011]	NCT03298867	ClinicalTrialsGOV: NCT03298867. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 11.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[012]	NCT06497101	ClinicalTrialsGOV: NCT06497101. Effectiveness of Temperament Based Therapy With Support (TBT-S): A Novel 5-day Treatment for Anorexia Nervosa. [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497101 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[013]	NCT05447754	ClinicalTrialsGOV: NCT05447754. Comparison of the Effects of Robotic Rehabilitation Versus Traditional Balance Training on Balance and Fear of Falling in Stroke Patients. [online]. Stand: 07.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05447754 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[014]	NCT05621967	ClinicalTrialsGOV: NCT05621967. Phonation Therapy to Improve Symptoms and Lung Physiology in Patients Referred for Pulmonary Rehabilitation. [online]. Stand: 23.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621967 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[015]	NCT06389578	ClinicalTrialsGOV: NCT06389578. A Phase 1b, Open-label, Multicenter Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Formulations of a Single Subcutaneous Dose of Teprotumumab Followed by Multiple Intravenous Doses of TEPEZZA in Participants With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 21.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389578 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[016]	NCT04176263	ClinicalTrialsGOV: NCT04176263. The Impact of Split-belt Treadmill Training to Modulate Freezing-related Gait Deficits and Freezing Episodes in Parkinson's Disease. [online]. Stand: 10.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176263 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[017]	NCT05858346	ClinicalTrialsGOV: NCT05858346. A Randomized Clinical Trial Comparing Transdiagnostic Behavior Therapy to Disorder-Specific Psychotherapy in the Recovery of Veterans With Social Anxiety Disorder and Comorbid PTSD Symptomatology. [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858346 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[018]	NCT07085117	ClinicalTrialsGOV: NCT07085117. Real World Use, Effectiveness and Safety of Teprotumumab Among Thyroid Eye Disease Patients Treated in China BOAO Pilot Zone: A Retrospective Cohort Study. [online]. Stand: 08.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07085117 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Studientyp
[019]	NCT03979040	ClinicalTrialsGOV: NCT03979040. A Comparison of Group Transdiagnostic Behavior Therapy (G-TBT) to Disorder-Specific Group Psychotherapies in the Recovery of Veterans With PTSD, Major Depression and Related Conditions. [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979040 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[020]	NCT05002998	ClinicalTrialsGOV: NCT05002998. 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. [online]. Stand: 21.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002998 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[021]	NCT02956421	ClinicalTrialsGOV: NCT02956421. Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant With an Accelerated Regimen. [online]. Stand: 08.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956421 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[022]	NCT00796107	ClinicalTrialsGOV: NCT00796107. An Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Tumor Response of R1507 in Combination With Letrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer. [online]. Stand: 13.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00796107 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[023]	NCT00811993	ClinicalTrialsGOV: NCT00811993. Phase Ib Study To Evaluate The Safety Of Combining IGF-1R Antagonist R1507 With Multiple Standard Chemotherapy Drug Treatments In Patients With Advanced Malignancies. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00811993 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[024]	NCT00642941	ClinicalTrialsGOV: NCT00642941. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the Treatment of Participants With Recurrent or Refractory Ewing's Sarcoma, Osteosarcoma, Synovial Sarcoma, Rhabdomyosarcoma and Other Sarcomas. [online]. Stand: 03.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00642941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[025]	NCT00400361	ClinicalTrialsGOV: NCT00400361. A Dose-escalation Study of R1507 in Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00400361 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[026]	NCT00985374	ClinicalTrialsGOV: NCT00985374. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase Ib/II Study of the mTOR Inhibitor (RAD001) in Combination With the IGF-1R Antagonist (R1507) for the Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00985374 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[027]	NCT02657161	ClinicalTrialsGOV: NCT02657161. Phase I Study to Determine the Safety and Efficacy of a PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant. [online]. Stand: 15.01.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02657161 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[028]	NCT00923325	ClinicalTrialsGOV: NCT00923325. A Group Wide Biology and Banking Study for Phase II Study of R1507. [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00923325 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[029]	NCT00882674	ClinicalTrialsGOV: NCT00882674. An Exploratory Study to Evaluate the Biological Activity of R1507, a Human Monoclonal Antibody Antagonist of the Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) in Women With Operable Breast Cancer. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00882674 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[030]	NCT00760929	ClinicalTrialsGOV: NCT00760929. A Randomized, Placebo Controlled Study to Determine the Effect of Two Dose Schedules of R1507 or Placebo, Both in Combination With Erlotinib (Tarceva®), on Progression-free Survival in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Disease Progression After First or Second Line Chemotherapy. [online]. Stand: 05.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00760929 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[031]	NCT06125912	ClinicalTrialsGOV: NCT06125912. A Comparative Split-Face Study of the Effects of a Retinol Alternative Cream on Improving Facial Skin Aging. [online]. Stand: 22.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125912 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[032]	NCT00560144	ClinicalTrialsGOV: NCT00560144. Multiple Ascending Dose (MAD) Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Pediatric Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 01.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00560144 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[033]	NCT06433271	ClinicalTrialsGOV: NCT06433271. Comparative Effectiveness of Transdiagnostic Behavior Therapy Vs TAU for Adjustment Disorder Following Traumatic Event Exposure. [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433271 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[034]	NCT01536509	ClinicalTrialsGOV: NCT01536509. Telehealth Enhancement of Adherence to Medication in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. [online]. Stand: 28.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01536509 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[035]	NCT03055832	ClinicalTrialsGOV: NCT03055832. Randomized Comparison Between iLux™ and LipiFlow® in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. [online]. Stand: 12.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055832 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[036]	NCT06444061	ClinicalTrialsGOV: NCT06444061. Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Balance Recovery Confidence Scale (BRCS) in Older Turkish Adults. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06444061 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[037]	NCT00773383	ClinicalTrialsGOV: NCT00773383. An Open-label Study to Determine the Effect of R1507 Plus Tarceva (Erlotinib) on Progression-free Survival in Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Clinical Benefit to Second or Third Line Tarceva Monotherapy. [online]. Stand: 24.06.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00773383 [Zugriff: 15.12.2025]. 2013	Patientenpopulation
[038]	NCT06275373	ClinicalTrialsGOV: NCT06275373. The Effect of Teprotumumab on Thyroid Eye Disease and Thyroid Dysfunction. [online]. Stand: 23.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06275373 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[039]	NCT07117370	ClinicalTrialsGOV: NCT07117370. Assessing the Feasibility of Coach Mpilo for Men With TB and HIV in Eastern Cape, South Africa. [online]. Stand: 12.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07117370 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[040]	NCT04293341	ClinicalTrialsGOV: NCT04293341. A Comparison of the Efficacy of Transdiagnostic Behavior Therapy and Disorder-specific Therapy in Veterans With PTSD, Anxiety, and Depression. [online]. Stand: 06.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04293341 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[041]	NCT03628911	ClinicalTrialsGOV: NCT03628911. Evaluation of the Ongoing Safety and Preliminary Efficacy of the Tetanizing Burst Therapy (TBT) System in Subjects Undergoing ICD Replacement Due to End-of-battery Life. [online]. Stand: 17.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628911 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[042]	NCT07142642	ClinicalTrialsGOV: NCT07142642. A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Single-dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Teprotumumab (AMG 632) Administered Intravenously in Healthy Chinese Participants. [online]. Stand: 22.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07142642 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[043]	NCT07231497	ClinicalTrialsGOV: NCT07231497. Cognitive Strategies in Early Psychosis 1. [online]. Stand: 08.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07231497 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[044]	NCT05412953	ClinicalTrialsGOV: NCT05412953. Tonation Breathing Technique, a Non-Pharmacogenic Method to Ease Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms - A Pilot Study. [online]. Stand: 03.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05412953 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[045]	NCT07263022	ClinicalTrialsGOV: NCT07263022. Cognitive Strategies in Early Psychosis 2. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07263022 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[046]	NCT03401515	ClinicalTrialsGOV: NCT03401515. Using Propranolol in Traumatic Brain Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial. [online]. Stand: 17.01.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401515 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[047]	NCT01947647	ClinicalTrialsGOV: NCT01947647. Transdiagnostic Psychotherapy for Veterans With Mood and Anxiety Disorders. [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01947647 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[048]	NCT06248619	ClinicalTrialsGOV: NCT06248619. 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. [online]. Stand: 29.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248619 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[049]	NCT02877082	ClinicalTrialsGOV: NCT02877082. Phase II Trial of Low Toxicity GVHD Prevention and Enhanced Immune Recovery With Tacrolimus, Bortezomib and Thymoglobulin® TBT. [online]. Stand: 30.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877082 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[050]	NCT05654844	ClinicalTrialsGOV: NCT05654844. Comparison of Linear And Angular Measurements in Mandibular Symphyseal Region Using Lateral Cephalometric and Cone Beam CT Images. [online]. Stand: 16.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654844 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[051]	NCT04237948	ClinicalTrialsGOV: NCT04237948. tDCS Plus Physical Therapy for Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Randomized Sham-controlled Study With Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 23.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04237948 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[052]	NCT04222218	ClinicalTrialsGOV: NCT04222218. Cerebellar rTMS Theta Burst for Postural Instability in Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Cross-over Sham-controlled Study Using Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 22.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04222218 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[053]	NCT05986513	ClinicalTrialsGOV: NCT05986513. Investigating Brain Abnormalities in People With Knee Osteoarthritis Using MRI: a Nociceptive Pain Mechanism Based Assessment. [online]. Stand: 18.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986513 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[054]	NCT07265258	ClinicalTrialsGOV: NCT07265258. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Phase IV Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Teprotumumab N01 in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07265258 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[055]	NCT04752943	ClinicalTrialsGOV: NCT04752943. Tips By Text: Using Text Messages to Support Clinic Parents and Improve Child School Readiness Outcomes. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752943 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[056]	NCT03840668	ClinicalTrialsGOV: NCT03840668. Healthy Living Through Personalized Monitoring of Eyelid Care. [online]. Stand: 15.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03840668 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[057]	NCT07113262	ClinicalTrialsGOV: NCT07113262. A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IBI311 in Subjects With Inactive Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 17.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07113262 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[058]	NCT06226545	ClinicalTrialsGOV: NCT06226545. A Phase 2, Proof-of-Concept, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of LASN01 in Patients With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06226545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[059]	NCT02822482	ClinicalTrialsGOV: NCT02822482. Phase Ib/II Trial of Copanlisib, a Selective PI3K Inhibitor, in Combination With Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Harboring a PI3KCA Mutation/Amplification and/or a PTEN Loss. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02822482 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[060]	NCT06866548	ClinicalTrialsGOV: NCT06866548. Safety and Efficacy Evaluation of Anti IGF-1R Monoclonal Antibody Combined With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06866548 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[061]	NCT05947851	ClinicalTrialsGOV: NCT05947851. A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Nemtabrutinib (MK-1026) Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Following at Least 1 Prior Therapy (BELLWAVE-010). [online]. Stand: 14.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05947851 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[062]	NCT05345119	ClinicalTrialsGOV: NCT05345119. An Observational, Retrospective, Single-center, Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345119 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[063]	NCT07152340	ClinicalTrialsGOV: NCT07152340. The Safety and Efficacy of Sequential Hormone Therapy and IBI311 Therapy in Patients With Active Moderate to Severe TAO in the Initial Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152340 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[064]	NCT07152366	ClinicalTrialsGOV: NCT07152366. Efficacy and Safety of Sequential Hormone Therapy and Tetuzumab Therapy in Patients With Moderate to Severe TAO in the Active Stage After Glucocorticoid Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152366 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[065]	NCT04598815	ClinicalTrialsGOV: NCT04598815. A Phase II, Randomized, Superiority, Adaptive, Open-label, Single-center, Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598815 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[066]	NCT04428151	ClinicalTrialsGOV: NCT04428151. A Phase 2, Randomized, Open-label Three-arm Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care Chemotherapy and Lenvatinib Monotherapy in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) That Have Progressed After Platinum Therapy and Immunotherapy (PD-1/PD-L1 Inhibitors) (LEAP-009). [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04428151 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[067]	NCT06833073	ClinicalTrialsGOV: NCT06833073. A Phase 2 Open-label Randomized Study of V940 in Combination With BCG Versus BCG Monotherapy in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (INTerpath-011). [online]. Stand: 24.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833073 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[068]	NCT04811092	ClinicalTrialsGOV: NCT04811092. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients. [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811092 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[069]	NCT03449134	ClinicalTrialsGOV: NCT03449134. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants With Chronic Cough (PN027). [online]. Stand: 16.06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03449134 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[070]	NCT03833167	ClinicalTrialsGOV: NCT03833167. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants With High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). [online]. Stand: 22.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[071]	NCT03189719	ClinicalTrialsGOV: NCT03189719. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). [online]. Stand: 15.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[072]	NCT04700124	ClinicalTrialsGOV: NCT04700124. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). [online]. Stand: 26.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700124 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[073]	NCT06925737	ClinicalTrialsGOV: NCT06925737. A Phase 3, Open-label Study of Ifinatamab Deruxtecan Versus Docetaxel in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (IDEATE-Prostate01). [online]. Stand: 11.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06925737 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
CTIS			
[074]	EUCT-2024-515090-96-00	CTIS: EUCT-2024-515090-96-00. 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. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515090-96-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
EU-CTR			
[075]	2020-005999-36	EU-CTR: 2020-005999-36. 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 Durat(...). [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005999-36 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[076]	2017-002763-18	EU-CTR: 2017-002763-18. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease (OPTIC Trial). [online]. Stand: 22.02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002763-18 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[077]	2017-002713-58	EU-CTR: 2017-002713-58. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN.001) Treatment in Subjects with Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 13.08.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002713-58 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[078]	2014-000113-31	EU-CTR: 2014-000113-31. A randomized, 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(...). [online]. Stand: 14.07.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000113-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[079]	2016-001046-26	EU-CTR: 2016-001046-26. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase I Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Children and Adolescents with Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 30.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001046-26 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[080]	2008-004128-22	EU-CTR: 2008-004128-22. An exploratory study to evaluate the biological activity of R1507, a human monoclonal antibody, antagonist of the insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in women with operable breast cancer. [online]. Stand: 08.04.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004128-22 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[081]	2020-004705-31	EU-CTR: 2020-004705-31. Long-term follow-up study of immune response to vaccinations with RV001 in patients enrolled in RhoVac-001 study. [online]. Stand: 26.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004705-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[082]	2008-001736-12	EU-CTR: 2008-001736-12. A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva®), on progression-free survival in patients wit(...). [online]. Stand: 12.11.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[083]	2007-003940-30	EU-CTR: 2007-003940-30. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the treatment of patients with recurrent or refractory Ewing's sarcoma, osteosarc(...). [online]. Stand: 14.05.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003940-30 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[084]	2008-005806-38	EU-CTR: 2008-005806-38. A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability and effect on tumor response of the mTOR inhibitor (RAD001) in combination with the IGF-1R antagonist (R1507) in patients with a(...). [online]. Stand: 23.10.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005806-38 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[085]	2008-001762-85	EU-CTR: 2008-001762-85. An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis(...). [online]. Stand: 14.10.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[086]	2019-000951-14	EU-CTR: 2019-000951-14. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men with Biochemical Failure following Curatively Intended Therapy for Localized Prostate Cancer. [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000951-14 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend, da alle im Volltext gesichteten Publikationen eingeschlossen wurden.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend, da alle im Volltext gesichteten Publikationen eingeschlossen wurden.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend, da alle im Volltext gesichteten Publikationen eingeschlossen wurden.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HZNP-TEP-403

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase IV Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Teprotumumab (TEPEZZA[®]) bei Patientinnen und Patienten mit chronischer endokriner Orbitopathie (EO).</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Teprotumumab gegenüber Placebo anhand der Veränderung der Proptosis zu Woche 24 bei Patientinnen und Patienten mit EO.</p> <p>Hypothesen</p> <p>Formale Hypothesen sind nicht angegeben. Es wurde auf einen Gruppenunterschied zwischen Teprotumumab und Placebo bei der Veränderung der Proptosis bis Woche 24 getestet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert, Zuteilungsverhältnis 2 : 1</p> <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 28-tägige Screening-Phase • + circa 24-wöchiger doppelblinde Behandlungsphase • + optionale circa 24-wöchige Open-Label Behandlungsphase bei Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die keine Verbesserung der Proptosis nach der doppelblinden Behandlungsphase aufweisen • Sicherheitsnachbeobachtung: 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation • gesamte Studiendauer: ca. 28 – 52 Wochen <p>Ausführung: Placebo-kontrolliert, zweiarmig, parallel</p> <p>Organisation: multizentrisch</p> <p>Phase: IV</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (08. 09.2020)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 08.09.2020 vorgenommen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Studiendesigns des 24-wöchigen Behandlungszeitraum von einem offenen, einarmigen Studiendesign in ein randomisiertes, doppelblindes, Placebo-kontrolliertes Studiendesign; • Hinzufügung einer 2 : 1-Randomisierung an Tag 1 des doppelblinden Behandlungszeitraums, damit können 8 Infusionen mit Teprotumumab oder Placebo alle 3 Wochen verabreicht werden; • Erhöhung der Stichprobengröße von 25 auf 39 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer; • Hinzufügung einer zusätzlichen Wirksamkeitsanalyse zu Woche 24; • Hinzufügung von 8 optionalen Infusionen von Teprotumumab in der Open-Label Behandlungsphase alle 3 Wochen in den Wochen 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 und 45 für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die keine Verbesserung der Proptosis nach der doppelblinden Behandlungsphase aufweisen. • Hinzufügung einer 30-tägigen Nachbeobachtungsphase am Ende der doppelblinden Behandlungsphase (für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die eine Verbesserung der Proptosis und keine Verbesserung der Proptosis aufweisen, die sich gegen die Open-Label Behandlungsphase entschieden haben) oder am Ende der Open-Label Behandlungsphase (für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die keine Verbesserung der Proptosis aufweisen, die sich für die Open-Label Behandlungsphase entschieden haben). • Änderung des übergeordneten Ziels, des primären Endpunktes, und der weiteren Endpunkte sowie die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit, um einen Vergleich gegenüber Placebo zu ermöglichen. • Präzisierung, dass zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit auch die Vitalparameter erhoben werden. • Hinzufügung der Definitionen für das Intention-to-Treat (ITT)-, und Pharmakokinetik (PK)-Analyse Set sowie für die Sicherheitspopulation. • Hinzufügung von statistischen Analysen für die Auswertung des primären Endpunktes und der weiteren Endpunkte sowie eine Begründung für die Bestimmung des Stichprobenumfangs. <p>Amendment 2 (13. 07.2021)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 13.07.2021 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Stichprobengröße von 39 auf 57 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Adresse des Sponsors. • Aufhebung der Anforderung zur Empfängnisverhütung für männliche Studienteilnehmer sowie der Meldepflicht für das Auftreten einer Schwangerschaft bei der Partnerin eines männlichen Studienteilnehmers, der in die Studie von Teprotumumab eingeschlossen wurde. Begründung dafür ist, dass die Weitergabe von Immunglobulin G-Antikörpern, wie z. B. bei der Behandlung mit Teprotumumab, von einem männlichen Studienteilnehmer an seine Partnerin und die anschließende Aufnahme/Transport wahrscheinlich nicht zu einer biologisch bedeutsamen Exposition des Fötus führen würde. <p>Amendment 3 (10.03.2022)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 10.03.2022 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Zeitspanne der initialen Diagnose der EO für das Einschlusskriterium Nr. 3, um die Teilnahmeberechtigung und die Teilnehmerrekrutierung zu verbessern. • Präzisierung des Ausschlusskriterium Nr. 2. • Präzisierung des Ausschlusskriterium Nr. 4. Es wurde auf das Studienauge präzisiert und die „Strabismus-Operation“ wurde gestrichen. • Hinzufügung der „vorherige Strabismus-Operation“ als separates Ausschlusskriterium. • Erhöhung der Anzahl der Studienzentren von 8 auf etwa 10. • Aktualisierung der Unterschrift des Biostatistikers des Sponsors. • Änderung des Namens der Kontaktperson, welche für den klinischen Ablauf zuständig ist. <p>Administrative Änderungen 1 (15. 12.2022)</p> <p>Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll vom 15.12.2022 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuordnung der weiteren Endpunkte, um die Häufigkeit der Wirksamkeitsmessungen zum Ausgangswert zu verdeutlichen. • Aufnahme des neuen Diplopie-Endpunkts, welcher als Veränderung der Diplopie gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 definiert ist.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patientinnen und Patienten konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle nachfolgenden Kriterien erfüllt, waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer unterschrieben Einwilligungserklärung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Männlich oder weiblich ≥ 18 Jahre. 3. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer müssen eine initiale Diagnose der EO haben, die mindestens 2 Jahre, aber nicht länger als 10 Jahre vor dem Screening gestellt wurde. Eine klinische Diagnose einer stabilen, chronischen EO liegt vor, wenn die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer entsprechend der Krankenakte einen $CAS \leq 1$ in beiden Augen seit mindestens 1 Jahr vor dem Screening haben oder alle der folgenden Punkte erfüllen: <ol style="list-style-type: none"> a. Keine Verschlechterung der Proptosis über mehr als 1 Jahr vor dem Screening. b. Keine Verschlechterung der Diplopie über mehr als 1 Jahr vor dem Screening, wenn die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Vergangenheit eine Diplopie aufgrund einer EO aufwies. c. Keine neu aufgetretenen inflammatorischen Symptome einer EO über mehr als 1 Jahr vor dem Screening. 4. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer müssen einen $CAS \leq 1$ beim Screening und der Untersuchung zu Studienbeginn aufweisen. 5. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer müssen eine Verbesserung von ≥ 3 mm der Proptosis gegenüber dem Ausgangswert der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers (vor der Diagnose der EO) bewertet durch den behandelnden Arzt und/oder eine Proptosis von ≥ 3 mm oberhalb des spezifischen Grenzwertes für das jeweilige Geschlecht und Abstammung der Studienteilnehmerin und des Studienteilnehmers haben. 6. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer müssen eine Euthyreose aufweisen, wobei die Grunderkrankung beim Screening unter Kontrolle sein muss oder sie eine leichte Hypo- oder Hyperthyreose (definiert als < 50 % oberhalb oder unterhalb des Grenzwertes des freien Thyroxins (FT₃) oder des freien Triiodothyronin (FT₄)) aufweisen können. 7. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer benötigen keinen sofortigen chirurgischen augenärztlichen Eingriff und es ist kein korrigierender chirurgischer Eingriff/Bestrahlung während der Studie geplant. 8. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einem Diabetes müssen einen Hämoglobin A1C (HbA1c)-Wert $\leq 8,0$ % bei Screening aufweisen. 9. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die eine entzündliche Darmerkrankung, eine Colitis Ulcerosa oder Morbus Crohn in der Vorgeschichte aufweisen, müssen seit mindestens 3 Monaten in einer klinischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Remission sein, keine Darmoperation innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening in der Vorgeschichte gehabt und auch keinen chirurgischen Eingriff während der Studie geplant haben. Eine gleichzeitige Einnahme einer stabilen Therapie, ohne Anpassung dieser, zur Behandlung der entzündlichen Darmerkrankungen ist in den 3 Monate vor dem Screening erlaubt.</p> <p>10. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Eintritt in die Studie und bei allen im Protokoll festgelegten Zeitpunkten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen. Sexuell aktive Frauen mit Partnern, die keiner Vasektomie unterzogen sind, müssen 2 zuverlässige Verhütungsmethoden, wobei mindestens eins davon eine hormonelle Verhütung sein muss, während der Studie anwenden. Eine hormonelle Verhütung muss mindestens für einen vollständigen Zyklus vor dem Studienbeginn und bis zu 180 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eingenommen werden. Eine hochwirksame Verhütung beinhaltet, wenn sie durchgängig und korrekt angewendet wird, implantierbare, injizierbare Kombinationspräparate mit oralen Kontrazeptiva, einige Intrauterinpressare, eine sexuelle Abstinenz und einen vasktomierten Partner.</p> <p>11. Männliche Patienten müssen, wenn sie mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, eine chirurgische Sterilisation durchgeführt haben oder sich verpflichten, vom Screening bis 180 Tage nach der letzten Dosis von Teprotumumab eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden (bis Protokollversion 2.0).</p> <p>12. Patientinnen und Patienten müssen die Bereitschaft und die Fähigkeit zur Einhaltung des Studienprotokolls und der studienspezifischen Verfahren oder Tests haben.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <p>1. Patientinnen und Patienten, die eine verminderte bestkorrigierte Sehschärfe aufgrund von Optikusneuropathie aufweisen, die durch eine Visus-Abnahme von 2 Linien auf dem Snellen-Index, einem neu aufgetretenem Gesichtsfelddefekt oder Farbfehler infolge einer Beteiligung des Sehnervs in den letzten 6 Monaten definiert ist.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Patientinnen und Patienten, die eine Hornhautentzündung haben, die nicht auf die medizinische Behandlung am Studienauge anspricht. 3. Patientinnen und Patienten, die eine Abnahme der Proptosis von ≥ 2 mm am Studienauge zwischen Screening und Studienbeginn aufweisen. 4. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen orbitalen Bestrahlung oder einer orbitalen Dekompression am Studienauge. 5. Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Strabismus-Operation. 6. Patientinnen und Patienten mit einem Alaninaminotransferase- oder Aspartataminotransferase-Wert innerhalb des > 3-fachen des oberen Normwertes oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von ≤ 30 mL/min/1,73 m² bei Screening. 7. Die Einnahme von jeglichen Steroiden (intervenös, oral, Augentropfen) zur Behandlung der EO oder anderen Erkrankungen innerhalb von 3 Wochen vor dem Screening ist verboten. Steroide können nicht während der Studie begonnen werden. Zu den Ausnahmen gehören topische und inhalative Steroide sowie Steroide zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen. 8. Jegliche Behandlung mit Rituximab (Rituxan[®] oder MabThera[®]) innerhalb von 12 Monaten vor der 1. Verabreichung des Studienmedikaments oder Tocilizumab (Actemra[®] oder Roactemra[®]) innerhalb von 6 Monaten vor der 1. Verabreichung des Studienmedikaments ist verboten. Außerdem ist eine Verwendung eines anderen nicht steroidalen Immunsuppressivums innerhalb von 3 Monaten vor der 1. Infusion des Studienmedikaments verboten. 9. Patientinnen und Patienten, die eine früherer Behandlung mit Teprotumumab erhielten. Einschließlich Patientinnen und Patienten die früher in diese Studie eingeschrieben waren oder an einer früheren Teprotumumab-Studie teilgenommen haben. 10. Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening erhielten. 11. Patientinnen und Patienten, die eine vorbestehende Augenerkrankung haben, die nach dem Dafürhalten des Prüfarztes eine Studienteilnahme ausschließen oder die Interpretation der Studienergebnisse erschweren würde. 12. Patientinnen und Patienten, die mit der Studienmedikation für eine beliebige Erkrankung innerhalb von 60 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor der Teilnahme an der Studie oder der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>voraussichtlichen Verwendung der Studienmedikation während des Studienverlaufs behandelt wurden.</p> <p>13. Patientinnen und Patienten, die in den letzten 12 Monaten eine bekannte maligne Erkrankung (außer erfolgreich behandeltem Basal-/Spinalzellkarzinom der Haut oder einem Zervixkarzinom in situ) aufwiesen.</p> <p>14. Stillende sowie schwangere Frauen.</p> <p>15. Patientinnen und Patienten die in den letzten 2 Jahren nach Auffassung des Prüfarztes oder nach Angaben der Patientin und der Patienten einen aktuellen oder früheren Drogen- oder Alkoholmissbrauch hatten.</p> <p>16. Patientinnen und Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Teprotumumab oder einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber einem monoklonalen Antikörper.</p> <p>17. Patientinnen und Patienten mit unkontrollierter Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder einer unbehandelten oder positiven Viruslast einer Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion.</p> <p>18. Patientinnen und Patienten, die durch die Prüfarzt aus anderen Gründen als ungeeignet befunden wurden, werden aus der Studie ausgeschlossen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 11 Zentren in den Vereinigte Staaten von Amerika durchgeführt.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Intervention.</p> <p>Die gesamte Verabreichung von Teprotumumab erfolgt in der Klinik oder im Infusionszentrum unter adäquater Aufsicht von medizinischem Fachpersonal.</p> <p>Am Tag 1 der doppelblinden Behandlungsphase werden der Patientin oder dem Patienten eine Infusion in einer Dosierung von 10 mg/kg Teprotumumab verabreicht. Anschließend bekommt die Patientin und der Patienten eine Dosierung von 20 mg/kg alle 3 Wochen für die verbleibenden 7 Infusionen verabreicht. Teprotumumab wird für 24 Wochen alle 3 Wochen verabreicht.</p> <p>Komparator:</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bekommen alle 3 Wochen für alle 8 Infusionen ein Placebo verabreicht.</p> <p>Beide Behandlungsarme betreffend:</p> <p>Die 1. 2 Infusionen der doppelblinden und der Open-Label Behandlungsphase sollen über einen Zeitraum von bis zu 90 Minuten (aber nicht weniger als 80 Minuten) verabreicht werden. Alle nachfolgenden Infusionen sollen über einen ungefähren Zeitraum von 60 Minuten (aber nicht weniger als 50 Minuten) verabreicht werden. Bei den ersten 3 Infusionen wird die Studienteilnehmerin und der Studienteilnehmer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>überwacht, um die möglichen unerwünschten Ereignisse, die während der Infusion oder 60 Minuten nach der Infusion auftraten, zu behandeln. Für die nachfolgenden Infusionen werden die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (die, während den ersten 3 Infusionen keine infusionsbedingten unerwünschten Ereignisse hatten) nur noch für 30 Minuten nach der kompletten Infusion überwacht.</p> <p>Open-Label Behandlungsphase: Am Ende des doppelblinden Behandlungszeitraums können Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer ohne Proptosis-Ansprechen, die den doppelblinden Behandlungszeitraum abgeschlossen haben, 8 Infusionen von Teprotumumab in einer Open-Label Behandlungsphase erhalten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Die Veränderung der Proptosis ist definiert als die Veränderung am Studienauge gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte (für den primären Endpunkt):</u> Die Werte wurden in der Behandlungsphase beim Screening, zu Woche 0 (Studienbeginn, 1. Infusion), Woche 3, Woche 6 (dritte Infusion), Woche 12 (fünfte Infusion), Woche 18 (siebte Infusion), Woche 21, Woche 24 (finale Auswertung) erhoben. In der Open-Label Behandlungsphase erfolgte die Datenerhebung zu Woche 27 (zweite Infusion), Woche 30 (dritte Infusion), Woche 36 (fünfte Infusion), Woche 42 (siebten Infusion) und Woche 48 (finale Auswertung).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Version 2 (07.05.2021) Mit dem SAP-Version 2 wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung des Arbeitsumfangs für die Folgeanalyse. • Definition des Ausgangswertes und der Studientage für die Open-Label Behandlungsphase. • Hinzufügung der Definitionen für das ITT-, und PK-Analyse Set sowie für die Sicherheitspopulation für die Open-Label Behandlungsphase. <p>Version 3 (05.04.2022) Mit dem SAP-Version 3 wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übernahme der Änderungen der Protokoll-Amendments 3.0 und 4.0, einschließlich der Erhöhung des Stichprobenumfangs und der Änderung der Einschlusskriterien für die Studie. • Hinzufügen eines zusätzlichen Analyse Sets (d. h. per protocol set) und das Entfernen der Analysesätze

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>„Open-label ITT“, „Open-label Safety“ und „Open-label PK“, um die Analyse zusammenzufassen und leichter überprüfen zu können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neudefinierung des Analysefensters. • Hinzufügen der Dauer der EO zur Zusammenfassung der demografischen Merkmale und Ausgangsdaten. <p>Version 4 (09.01.2023) Mit dem SAP-Version 4 wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übernahme der Änderungen der administrativen Änderungen 1 der Protokollnummer: HZN-TEP-403 Version 4.0 (Amendment 3.0), die eine Umstellung der weiteren Endpunkte beinhalten. • Aktualisierung der Behandlungsstrategie für aufgetretene Ereignisse. • Hinzufügen von Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt und den wichtigsten weiteren Endpunkt (Ansprechrate der Proptosis zu Woche 24). <p>Version 5 (21.03.2023) Mit dem SAP-Version 5 wurden folgende Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der mathematischen Gleichung für die statistische Modellierung. • Hinzufügung des Statistical Analysis System-Codes für die wichtigsten Wirksamkeitsanalysen. • Zusammenfassung der von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Studie eingenommenen Medikament.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt sollten 57 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer (38 in dem Behandlungs- und 19 in dem Kontrollarm) in die Studie aufgenommen werden, um mindestens eine mittlere Veränderung der Proptosis von 2 mm zwischen den beiden Behandlungsgruppen gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 24 nachweisen zu können. Dabei sollte eine Power von 81 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 erreicht werden.</p> <p>Der Stichprobenumfang wurde unter der Annahme bestimmt, dass die mittlere Veränderung der Proptosis zwischen den beiden Gruppen mindestens 2 mm (klinisch relevant) beträgt und die Standardabweichung bei der Reduktion der Proptosis für beide Gruppen 2,5 beträgt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es ist keine Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte geplant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden zufällig im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhalten Teprotumumab oder Placebo.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifizierung durchgeführt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Randomisierungsverfahren der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte über ein EDC.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von autorisiertem Personal der Prüfstellung über das EDC abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Studie ist doppelblind. Weder die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch die Prüfärztinnen und Prüfärzte, der Sponsor oder die Auftragsforschungsinstitute hatten Kenntnis von den erhaltenen Behandlungen. Einzig die Apothekerin und der Apotheker oder ein von ihm beauftragte Person war nicht verblindet, um die Dosierungsinformationen zu erhalten und die entsprechende Studienmedikation (Teprotumumab oder Placebo) herzustellen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Dabei wurde eine Infusionsbeutel mit einem Gesamtfusionsvolumen von 100 ml oder 250 ml mit der gewichtsabhängigen Dosierung der Studienmedikamente dem Prüfzentrum zur Verfügung gestellt. Ist die Dosis von Teprotumumab weniger als 1.800 mg, wird ein Gesamtfusionsvolumen von 100 ml verabreicht. Ist die Dosierung größer als 1.800 mg, wird Teprotumumab in einem Gesamtfusionsvolumen von 250 ml verabreicht. Erhalten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer Placebo, wird ein Infusionsbeutel, mit dem gleichen Gesamtfusionsvolumen wie es auch bei der Behandlung mit Teprotumumab wäre, zur Verfügung gestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulation:</p> <p><u>ITT-Analyse-Set:</u> Das ITT-Analyse-Set umfasst alle randomisierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS):</u> Das SAS umfasst alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes:</u></p> <p>Für den primären Endpunkt wurde basierend auf der ITT-Population ein MMRM zur Analyse der Kovarianz verwendet. Das Modell umfasst den Ausgangswert, den Behandlungsarm, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlung sowie die Interaktion zwischen Visite und Ausgangswert als feste Effekte und die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer als zufälligen Effekt. Dabei wurde die unstrukturierte Kovarianz verwendet. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit fehlenden Werten wurden eine Veränderung von 0 gegenüber dem Ausgangswert zugewiesen, um deren Ausschluss aus der MMRM-Analyse zu vermeiden. Die Analyse erfasste geschätzte LS Mean, Standardfehler, Differenzen, 95%-KI und p-Werte des primären Endpunktes für beide Augen. Die Veränderungen der Proptosis wurden nach Behandlungsgruppe und Untersuchungszeitpunkt zusammengefasst und während der doppelblinden Phase anhand von LS-Mittelwerte und 95%-KI dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden folgende Subgruppenanalysen des primären Endpunktes durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raucherstatus (Nicht-Raucher; Raucher) • Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich, männlich) • Abstammung (weiß, schwarz, afroamerikanisch, asiatisch, sonstige) <p>Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die beim Raucherstatus „nie“ oder „früher“ angaben wurden als „Nicht-Raucher“ und Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die „gegenwärtig“ angaben als „Raucher“ im eCRF erfasst.</p> <p>Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die als Abstammung „Schwarz“ oder „afroamerikanisch“, „asiatisch“ und „sonstige“ angaben, wurden als „nicht-weiß“ zusammengefasst.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Patientenfluss der HZNP-TEP-403-Studie (Abbildung 4-6)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 62 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer randomisiert, die im Zuteilungsverhältnis 2 : 1 auf die beiden Behandlungsarme aufgeteilt wurden. a) Randomisiert • Teprotumumab: 42 • Placebo: 20 b) Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die die Studienmedikation erhalten haben (SAS): • Teprotumumab: 41 • Placebo: 20 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: • Teprotumumab: 42 • Placebo: 20
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss der HZNP-TEP-403-Studie (Abbildung 4-6)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die 1. Patientin oder der 1. Patient wurde am 12.08.2021 in die Studie eingeschlossen. Die letzte Untersuchung in der Behandlungsphase fand am 17.03.2023 statt. Die letzte Untersuchung der Nachbeobachtungsphase war am 30.03.2023.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet, da alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die Nachbeobachtungsphase erfolgreich durchlaufen haben oder die Studie abgebrochen haben.
<p>a: nach CONSORT 2010. CAS: Clinical Activity Score; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; eCRF: electronic Case Report Form; EDC: Electronic Data Capture; EO: Endokrine Orbitopathie; FT₃: Trijodthyronin; FT₄: freies Thyroxin; HbA_{1c}: Hämoglobin A1C; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; PK: Pharmakokinetik; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set Quelle: (2)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

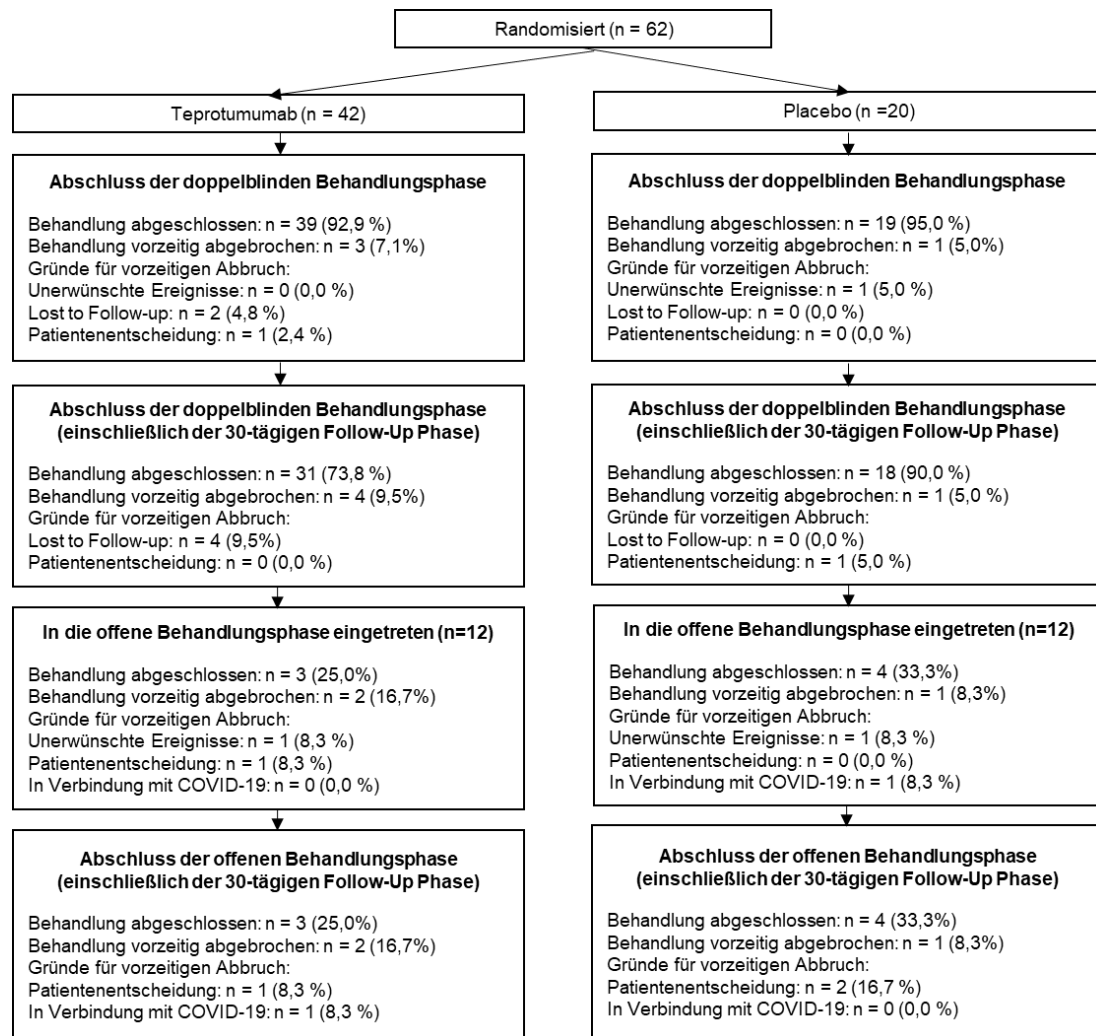


Abbildung 4-6: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie HZNP-TEP-403

Quelle: Modifiziert nach (2)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HZNP-TEP-403

Studie: HZNP-TEP-403

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht HZNP-TEP-403 Horizon Pharma. 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 (2)	A
Statistischer Analyseplan HZNP-TEP-403 Horizon Pharma. Statistical Analysis Plan: 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 (44)	B
Klinisches Studienprotokoll HZNP-TEP-403 Horizon Pharma. Clinical Study Protocol: 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 (46)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und Placebo-kontrollierte Phase IV Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 erfolgte anhand eines elektronischen Datenerfassungs-(EDC) Systems. (A/B/C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 erfolgte anhand eines EDC. (A/B/C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer zur jeweiligen Studienmedikation erfolgte mittels eines EDC. (A/B/C)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sind verblindet. (A/B/C)

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Prüferinnen und Prüfer sind verblindet. (A/B/C)

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
(A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und Placebo-kontrollierte Phase IV Studie. Die Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 erfolgte anhand eines EDC-Systems. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wie auch Prüferinnen und Prüfer waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig angewendeten Studienmedikation. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. (A/B/C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine doppelblinde Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgte anhand des SAS, in das alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Da in die Safety-Population 61/62 (98,4 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, wurde hierdurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber des Endpunkts Gesamtmortalität waren verblindet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population, dort waren 61/62 (98,4 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C).

Endpunkt: Proptosis / Exophthalmus**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine doppelblinde Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf

Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

(A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber des Endpunkts Proptosis waren verblindet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population, dort waren 62/62 (100 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Proptosis ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Diplopie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine doppelblinde Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber des Endpunkts Diplopie waren verblindet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population, dort waren 62/62 (100 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Diplopie ist daher als niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität GO-QoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine doppelblinde Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgte anhand des ITT-Analysis-Set. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber des Endpunkts GO-QoL waren verblindet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der ITT-Population, dort waren 62/62 (100 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt GO-QoL ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HZNP-TEP-403 ist eine doppelblinde Studie. (A/B/C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung erfolgte anhand des SAS, in das alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Da in die Safety-Population 61/62 (98,4 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen sind, wurde hierdurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf

Endpunktebene. (A)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse waren verblindet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety-Population, dort waren 61/62 (98,4 %) der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer eingeschlossen, wodurch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ist daher mit niedrig zu bewerten. (A/B/C)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

I. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisstgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisstgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisstgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie HZNP-TEP-403

Die ergänzenden Daten zum Abschnitt 4.3.1.3 sind in einem separaten Dokument 2026-02-27_Modul4B_Teprotumumab_Anhang4-G dargestellt.