

# **Teprotumumab (endokrine Orbitopathie)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



## **DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A26-18

Version: 1.0

Stand: 22.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2248

DOI: 10.60584/A26-18

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Teprotumumab (endokrine Orbitopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

02.03.2026

## **Interne Projektnummer**

A26-18

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A26-18>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teprotumumab (endokrine Orbitopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-18>.

### **Schlagwörter**

Teprotumumab, Graves-Ophthalmopathie, Nutzenbewertung, NCT04583735

### **Keywords**

Teprotumumab, Graves Ophthalmopathy, Benefit Assessment, NCT04583735

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Caroline Wöhl
- Annalena Dunkel
- Judith Kratel
- Jaqueline Krüger
- Torben Lütkehermölle
- Daniela Preukschat
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach
- Franziska Sende

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>4</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teprotumumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Die Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 3 Fragestellungen 1 und 2: Erwachsene im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1) oder für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2) .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 4 Fragestellung 3: Erwachsene im chronischen Krankheitsstadium.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.15</b>
I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....	I.15
I 4.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz.....	I.20
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.22</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.23</b>
<b>I 6 Literatur.....</b>	<b>I.25</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.27</b>
<b>I Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HZNP-TEP-403 .....</b>	<b>I.28</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.30</b>

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teprotumumab .....	I.6
Tabelle 3: Teprotumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teprotumumab .....	I.11
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo.....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo .....	I.18
Tabelle 7: Teprotumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo .....	I.28

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAS	Clinical Activity Score
EPAR	European Public Assessment Report
EUGOGO	European Group on Graves' orbitopathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Teprotumumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teprotumumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie		
1	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil</li> </ul>
2	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin</li> <li>▪ Rituximab (Monotherapie)</li> </ul>
3	im chronischen Krankheitsstadium	beobachtendes Abwarten <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In beiden Studienarmen wird vorausgesetzt, dass eine dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Behandlung von ggf. vorhandenen Grunderkrankungen (z. B. Morbus Basedow) durchgeführt und Begleitbehandlungen dokumentiert werden.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.</p> <p>Weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie sind laut Leitlinie Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen.</li> <li>▫ Bei Augenbewegungsstörungen erfolgt bevorzugt eine Therapie mit Methylprednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie.</li> </ul> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1) und im chronischen Krankheitsstadium (Fragestellung 3). Für Fragestellung 2 gibt der pU an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen und benennt darüber hinaus für Erwachsene im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, Tocilizumab als zusätzliche Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da die Einschlusskriterien für Fragestellung 2 durch den pU weiter gefasst sind als für die vorliegende Nutzenbewertung erforderlich, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU für das akute Krankheitsstadium (Fragestellung 1 und 2) keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

**Fragestellungen 1 und 2: Erwachsene im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1) oder für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2)**

***Ergebnisse***

Es wurde weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Teprotumumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Für Fragestellung 1 führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu RCTs für einen indirekten Vergleich durch. Dabei identifiziert er jedoch keine RCTs, die für einen indirekten Vergleich über einen geeigneten Brückenkomparator infrage kommen.

Der pU berücksichtigt in seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.2 von Modul 4 A des Dossiers) fragestellungsübergreifend Ergebnisse der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301 (separat pro Einzelstudie und gepoolt). Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Teprotumumab mit Placebo. Als Begleitmedikation waren in beiden RCTs weder nicht steroidale Immunsuppressiva noch Glukokortikoide (oral oder i. v.) erlaubt (ausgenommen Prämedikation mit  $\leq 20$  mg Dexamethason i. v. nach Infusionsreaktionen).

Da somit in beiden Studien keine der durch den G-BA benannten Therapieoptionen eingesetzt werden durfte, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium abzuleiten.

***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die Fragestellungen 1 und 2 keine relevanten Studien vorliegen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teprotumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Fragestellungen 3: Erwachsene im chronischen Krankheitsstadium**

#### ***Ergebnisse***

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die Studie HZNP-TEP-403 identifiziert. Auch wenn davon auszugehen ist, dass die Studie eine für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation enthält, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die von Fragestellung 3 umfasste Patientenpopulation zu treffen.

Bei der Studie HZNP-TEP-403 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Teprotumumab mit Placebo. Es wurden Erwachsene mit chronischer (inaktiver) endokriner Orbitopathie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten für einen Einschluss in die Studie eine Zunahme der Proptosis um  $\geq 3$  mm gegenüber dem Wert vor der Diagnose der endokrinen Orbitopathie und / oder eine Proptosis von  $\geq 3$  mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht aufweisen. Zudem musste entweder ein Clinical Activity Score (CAS) von  $\leq 1$  in beiden Augen für  $\geq 1$  Jahr vor dem Screening oder die folgenden 3 Kriterien für  $\geq 1$  Jahr vor dem Screening vorliegen: keine Verschlechterung der Proptosis, keine Verschlechterung der Diplopie (wenn vorhanden) und keine neuen Entzündungszeichen. Zusätzlich durfte keine Indikation für einen sofortigen operativen Eingriff bestehen oder eine rehabilitative Operation und / oder orbitale Strahlentherapie geplant sein.

Es wurden 62 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Teprotumumab (N = 42) oder mit Placebo (N = 20) zugeteilt. Die Behandlung mit Teprotumumab erfolgte in der doppelblinden Phase (24 Wochen) gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt der Studie HZNP-TEP-403 ist die Proptosis-Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen laut Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Gemäß Anwendungsgebiet sind von Fragestellung 3 erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium umfasst. Während das chronische Stadium über die Einschlusskriterien der Studie HZNP-TEP-403 abgebildet ist, ist die Studie nicht auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer ausgelegt. Für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegen keine Angaben zum Schweregrad der Erkrankung vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen zu den Patientencharakteristika ist davon auszugehen, dass weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Population für Fragestellung 3 (mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium) entsprechen. Die vom pU mit dem

Dossier vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation sind zur Beantwortung von Fragestellung 3 somit nicht geeignet.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die Fragestellung 3 keine relevanten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teprotumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Teprotumumab.

Tabelle 3: Teprotumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie			
1	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin</li> <li>▪ Rituximab (Monotherapie)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	im chronischen Krankheitsstadium	beobachtendes Abwarten <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In beiden Studienarmen wird vorausgesetzt, dass eine dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Behandlung von ggf. vorhandenen Grunderkrankungen (z. B. Morbus Basedow) durchgeführt und Begleitbehandlungen dokumentiert werden.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.</p> <p>Weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie sind laut Leitlinie Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen.</li> <li>▫ Bei Augenbewegungsstörungen erfolgt bevorzugt eine Therapie mit Methylprednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie.</li> </ul> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Teprotumumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie		
1	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil</li> </ul>
2	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin</li> <li>▪ Rituximab (Monotherapie)</li> </ul>
3	im chronischen Krankheitsstadium	beobachtendes Abwarten <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In beiden Studienarmen wird vorausgesetzt, dass eine dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Behandlung von ggf. vorhandenen Grunderkrankungen (z. B. Morbus Basedow) durchgeführt und Begleitbehandlungen dokumentiert werden.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.</p> <p>Weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie sind laut Leitlinie Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen.</li> <li>▫ Bei Augenbewegungsstörungen erfolgt bevorzugt eine Therapie mit Methylprednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie.</li> </ul> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium in der

Erstlinientherapie (Fragestellung 1) und im chronischen Krankheitsstadium (Fragestellung 3). Für Fragestellung 2 gibt der pU an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen und benennt darüber hinaus für Erwachsene im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, Tocilizumab als zusätzliche Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU begründet seine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass Tocilizumab in der Leitlinie der European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) aus dem Jahr 2021 [2] als weitere Therapieoption für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie aufgeführt ist. Da die Einschlusskriterien in Fragestellung 2 vom pU weiter gefasst sind als für die vorliegende Nutzenbewertung erforderlich, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenz.

Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU für das akute Krankheitsstadium (Fragestellung 1 und 2) keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt hat (siehe Kapitel I 3). Demnach erfolgt die Bewertung von Fragestellung 1 und 2 nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

### **I 3 Fragestellungen 1 und 2: Erwachsene im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1) oder für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2)**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Teprotumumab (Stand zum 15.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Teprotumumab (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Teprotumumab (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Teprotumumab (letzte Suche am 19.12.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Teprotumumab (letzte Suche am 12.03.2026),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten Vergleich von Teprotumumab mit der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Für Fragestellung 1 führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu RCTs für einen indirekten Vergleich durch. Er identifiziert jedoch keine RCTs, die für einen indirekten Vergleich über einen geeigneten Brückenkomparator infrage kommen.

Der pU berücksichtigt in seiner Schlussfolgerung zum Zusatznutzen (Abschnitt 4.4.2 von Modul 4 A des Dossiers) fragestellungsübergreifend Ergebnisse der Zulassungsstudien TED01RV [3] und HZNP-TEP-301 (nachfolgend OPTIC) [4], sowohl separat pro Einzelstudie als auch gepoolt. Bei den Studien TED01RV und OPTIC handelt es sich um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Teprotumumab mit Placebo. Als Begleitmedikation waren in beiden RCTs weder nicht steroidale Immunsuppressiva noch Glukokortikoide (oral oder i. v.) erlaubt (ausgenommen

Prämedikation mit  $\leq 20$  mg Dexamethason i. v. nach Infusionsreaktionen). Obschon der pU angibt, wegen des jeweils fehlenden Vergleichs gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf eine formale Bewertung gemäß den Anforderungen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V zu verzichten, leitet er auf Basis der vorliegenden Evidenz einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Da somit in beiden Studien keine der durch den G-BA benannten Therapieoptionen eingesetzt werden durfte, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium abzuleiten.

### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium liegen keine geeigneten Daten vor – weder für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1) noch für Patientinnen und Patienten, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teprotumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## **I 4 Fragestellung 3: Erwachsene im chronischen Krankheitsstadium**

### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Teprotumumab (Stand zum 15.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Teprotumumab (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Teprotumumab (letzte Suche am 15.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Teprotumumab (letzte Suche am 22.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Teprotumumab (letzte Suche am 12.03.2026),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU die Studie HZNP-TEP-403 [5-7] identifiziert. Auch wenn davon auszugehen ist, dass die Studie eine für die Fragestellung 3 relevante Teilpopulation enthält, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für die von Fragestellung 3 umfasste Patientenpopulation zu treffen.

Nachfolgend wird zunächst die Studie beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

#### **I 4.1.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

##### **Design der Studie HZNP-TEP-403**

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegte Studie HZNP-TEP-403 (zur Charakterisierung der Studienpopulation siehe Tabelle 8 in I Anhang B).

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
HZNP-TEP-403	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit chronischer endokriner Orbitopathie <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose endokrine Orbitopathie <math>\geq 2</math> und <math>&lt; 10</math> Jahre<sup>c</sup></li> <li>▪ Proptosis-Zunahme um <math>\geq 3</math> mm gegenüber dem Wert vor Diagnose der endokrinen Orbitopathie<sup>d</sup> und / oder Proptosis <math>\geq 3</math> mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht</li> </ul>	Teprotumumab (N = 42) Placebo (N = 20)	Screening: 28 Tage  Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24 Wochen (doppelblind)</li> <li>▪ 24 Wochen (offen)<sup>e</sup></li> </ul> Nachbeobachtung: 30 Tage <sup>f</sup>	11 Zentren in den USA  Zeitraum: 08/2021–10/2023  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 30.03.2023 (doppelblind)<sup>g</sup></li> <li>▪ 13.10.2023 (offen)<sup>h</sup></li> </ul>	primär: Proptosis-Veränderung zu Woche 24 beim jeweiligen Studienaugh sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B des Dossiers.</p> <p>b. klinische Diagnose einer chronischen (inaktiven) endokrinen Orbitopathie, definiert als CAS von <math>\leq 1</math> in beiden Augen für <math>\geq 1</math> Jahr vor Screening oder als Vorliegen der folgenden 3 Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine Verschlechterung der Proptosis für <math>\geq 1</math> Jahr vor Screening</li> <li>▫ keine Verschlechterung der Diplopie (falls vorhanden) für <math>\geq 1</math> Jahr vor Screening</li> <li>▫ keine neuen Entzündungszeichen für <math>\geq 1</math> Jahr vor Screening</li> </ul> <p>c. Vor Protokoll-Amendment 3 (Version 4.0) vom 10.03.2022 musste die Diagnosestellung <math>\geq 3</math> Jahre und <math>&lt; 8</math> Jahre vor Screening erfolgt sein.</p> <p>d. beurteilt durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt</p> <p>e. Nach einer doppelblinden Behandlungsphase konnten Patientinnen und Patienten beider Gruppen ohne klinisches Ansprechen definiert als Proptosis-Reduktion um <math>&lt; 2</math> mm gegenüber Studienbeginn zu Woche 24 in einer 24-wöchigen offenen Behandlungsphase mit Teprotumumab weiterbehandelt werden.</p> <p>f. Die Nachbeobachtung erfolgte bis 30 Tage nach Woche 24 oder bis 30 Tage nach Woche 48 (bei Weiterbehandlung mit Teprotumumab in der offenen Behandlungsphase).</p> <p>g. präspezifizierte primäre Analyse nach der letzten Visite der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten (17.03.2023) in der doppelblinden Behandlungsphase</p> <p>h. präspezifizierte (deskriptive) Follow-up-Analyse von Daten aus der offenen Behandlungsphase, nachdem alle Patientinnen und Patienten die 30-tägige Nachbeobachtung abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet haben</p> <p>CAS: Clinical Activity Score; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
HZNP-TEP-403	<p>Teprotumumab i. v.<sup>a</sup>,            Initialdosis 10 mg/kg Körpergewicht, gefolgt            von 7 Dosen mit 20 mg/kg Körpergewicht, im            Abstand von jeweils 3 Wochen</p> <p><b>Dosisanpassung:</b>            Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit, Dosisunterbrechungen<sup>b</sup> und Abbruch der            Therapie waren aufgrund von unerwünschten Ereignissen (z. B. infusionsbedingten            Reaktionen<sup>c</sup> oder Ereignissen im Zusammenhang mit einer Hyperglykämie), abhängig vom            Schweregrad, möglich</p> <p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b>  <u>empfohlen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prämedikation mit einem Antihistaminikum (Diphenhydramin, Famotidin, Ranitidin),              einem Antipyretikum (Paracetamol) und / oder einem Corticosteroid-Präparat              (Dexamethason)<sup>d</sup></li> <li>▪ Vermeidung von Begleittherapien mit Arzneimitteln, die ototoxisch sind und              Muskelspasmen auslösen können</li> </ul> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ topische oder inhalative Steroide (ausgenommen zur Behandlung der endokrinen              Orbitopathie)</li> <li>▪ lokale Anwendung supportiver Maßnahmen zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie</li> <li>▪ einfache Analgetika (z. B. Paracetamol) und Nahrungsergänzungsmittel (ausgenommen              zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie)</li> <li>▪ symptomatische Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen (z. B. mit Antipyretika,              Antihistaminika, Beta-2-Adrenorezeptor-Agonisten, Glukokortikoiden, Sauerstoffgabe              oder i. v. Flüssigkeitszufuhr)</li> <li>▪ nicht steroidale Augentropfen (z. B. mit Kochsalzlösung, Methylcellulose, Antihistaminika              und Vasokonstriktoren)<sup>e</sup></li> </ul> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orbitale Strahlentherapie, Orbitadekompression oder Schieloperation vor dem Screening              und während der Studie</li> <li>▪ systemische (i. v. oder orale) Steroide (ausgenommen zur Behandlung infusionsbedingter              Reaktionen) und steroidhaltige Augentropfen ≤ 3 Wochen vor dem Screening und              während der Studie</li> <li>▪ Rituximab ≤ 12 Monate vor der 1. Infusion der Studienmedikation und während der Studie</li> <li>▪ Tocilizumab ≤ 6 Monate vor der 1. Infusion der Studienmedikation und während der              Studie</li> <li>▪ monoklonale Antikörper ≤ 3 Wochen vor dem Screening</li> <li>▪ nicht steroidale Immunsuppressiva ≤ 3 Wochen vor dem Screening und während der              Studie</li> <li>▪ Arzneimittel, die gegen den neonatalen Fc-Rezeptor gerichtet sind</li> </ul>	<p>Placebo i. v.<sup>a</sup> alle 3 Wochen</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Bei den ersten 2 Infusionen wurde die Infusionslösung über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten (nicht < 80 Minuten) angewendet. Bei guter Verträglichkeit wurden die Infusionen 3 bis 8 über einen Zeitraum von jeweils ca. 60 Minuten (nicht < 50 Minuten) alle 3 Wochen angewendet.	
	b. Wiederaufnahme der Behandlung nach Abklingen der Symptome	
	c. Bei den ersten 3 Infusionen wurden die Patientinnen und Patienten während der Infusion und bis 60 Minuten nach Abschluss der Infusion auf Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht. Bei guter Verträglichkeit wurden die Patientinnen und Patienten bei allen Folgeinfusionen während der Infusion und für $\geq 30$ Minuten nach Abschluss der Infusion überwacht.	
	d. bei Patientinnen und Patienten, bei denen während der ersten 2 Infusionen sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion aufgetreten sind; Alle Folgeinfusionen werden über einen Zeitraum von jeweils ca. 90 Minuten (nicht < 80 Minuten) angewendet und die Vitalzeichen alle 15 Minuten bis 60 Minuten nach Abschluss der Infusion überwacht.	
	e. am Tag der Visite nicht erlaubt	
	i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Bei der Studie HNZZ-TEP-403 handelt es sich um eine abgeschlossene doppelblinde RCT zum Vergleich von Teprotumumab mit Placebo. Es wurden Erwachsene mit chronischer (inaktiver) endokriner Orbitopathie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten für einen Einschluss in die Studie eine Zunahme der Proptosis um  $\geq 3$  mm gegenüber dem Wert vor der Diagnose der endokrinen Orbitopathie und / oder eine Proptosis von  $\geq 3$  mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht aufweisen. Zudem musste entweder ein Clinical Activity Score (CAS) von  $\leq 1$  in beiden Augen für  $\geq 1$  Jahr vor dem Screening oder die folgenden 3 Kriterien für  $\geq 1$  Jahr vor dem Screening vorliegen: keine Verschlechterung der Proptosis, keine Verschlechterung der Diplopie (wenn vorhanden) und keine neuen Entzündungszeichen. Zusätzlich durfte keine Indikation für einen sofortigen operativen Eingriff bestehen oder eine rehabilitative Operation und / oder orbitale Strahlentherapie geplant sein.

Es wurden 62 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Teprotumumab (N = 42) oder mit Placebo (N = 20) zugeteilt. An Tag 1 wurde bei den randomisierten Patientinnen und Patienten das zu Studienbeginn stärker betroffene Auge (mit größerem Proptosis-Ausmaß) als Studienauge definiert. Nach Abschluss der doppelblinden Phase (24 Wochen) konnten Patientinnen und Patienten aus beiden Gruppen ohne klinisches Ansprechen (d. h. mit Proptosis-Reduktion um  $< 2$  mm gegenüber Studienbeginn) in der offenen Behandlungsphase mit Teprotumumab weiterbehandelt werden.

Die Behandlung mit Teprotumumab erfolgte in der doppelblinden Phase gemäß den Vorgaben der Fachinformation [8].

Der primäre Endpunkt der Studie HNZZ-TEP-403 ist die Proptosis-Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen laut Angaben

des pU in Modul 4 B des Dossiers Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### **I 4.1.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie HZNP-TEP-403 sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung abzuleiten. Es ist davon auszugehen, dass weniger als 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Population für Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung (mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie im chronischen Stadium) zuzuordnen sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

#### **Daten zur Gesamtpopulation der Studie HZNP-TEP-403 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet**

Gemäß Anwendungsgebiet sind von Fragestellung 3 erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium umfasst. Während das chronische Stadium über die Einschlusskriterien der Studie HZNP-TEP-403 abgebildet ist, ist die Studie nicht auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer ausgelegt.

Die Beurteilung des Schweregrads der endokrinen Orbitopathie erfolgt üblicherweise gemäß Klassifikation der EUGOGO-Leitlinie von 2021 [2]. Danach sind bei einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie in der Regel 2 oder mehr der folgenden 4 Kriterien erfüllt:

- Lidretraktion von  $\geq 2$  mm
- moderate bis schwere Weichteilbeteiligung
- Proptosis  $\geq 3$  mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht
- inkonstante oder konstante Diplopie

Für die in die Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegen keine Angaben zum Schweregrad der Erkrankung vor.

#### **Kriterium 1: Lidretraktion $\geq 2$ mm**

Eine Lidretraktion ist das häufigste klinische Zeichen einer endokrinen Orbitopathie und tritt bei ca. 90 % der Patientinnen und Patienten auf [9,10].

Entsprechend den Angaben im Studienbericht wurde lediglich bei 1 eingeschlossenen Person eine Lidretraktion (von unbekannter Schwere) in der Krankheitsgeschichte dokumentiert. Das Kriterium „Lidretraktion  $\geq 2$  mm“ ist (auf Basis der vorliegenden Informationen) somit als nicht erfüllt anzusehen.

### ***Kriterium 2: Moderate bis schwere Weichteilbeteiligung***

Gemäß EUGOGO werden Weichteilzeichen („Soft tissue signs“) beurteilt, die charakteristisch für eine Entzündung sind, darunter fallen z. B. Rötung und Schwellung der Augenlider, Rötung der Konjunktiva und Chemosis [11]. Die Weichteilbeteiligung (objektive Entzündungszeichen) wurde in der Studie HZNP-TEP-403 gemeinsam mit subjektiven Aktivitätszeichen (Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel und Schmerzen bei Augenbewegungen) über den CAS abgefragt [12]. Der CAS umfasst 7 Items, die, sofern vorhanden, jeweils mit 1 Punkt bewertet werden, der Gesamtpunktwert ergibt sich durch Addition aller Punkte (Wertebereich 0 bis 7). Höhere Werte bedeuten eine höhere Krankheitsaktivität. In die Studie HZNP-TEP-403 wurden Patientinnen und Patienten mit einem CAS von  $\leq 1$  eingeschlossen. Im Dossier des pU ist nicht aufgeführt, wie viele Patientinnen und Patienten einen CAS von 0 oder einen CAS von 1 hatten. Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) lag zu Studienbeginn bei 69 % vs. 50 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein CAS von 0 (d. h. keine Weichteilbeteiligung) und bei 31 % vs. 50 % ein CAS von 1 vor (jeweils Teprotumumab vs. Placebo) [13]. Angaben dazu, welches Item bei einem CAS von 1 vorlag und in welchem Schweregrad, liegen weder im EPAR noch im Dossier des pU vor.

### ***Kriterium 3: Proptosis $\geq 3$ mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht***

In die Studie HZNP-TEP-403 wurden Patientinnen und Patienten mit einer Proptosis-Zunahme von  $\geq 3$  mm gegenüber dem Wert vor Diagnose der endokrinen Orbitopathie (jeweils beurteilt durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt) und / oder mit einer Proptosis von  $\geq 3$  mm über dem jeweiligen Normwert für Abstammung und Geschlecht eingeschlossen. Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen geht hierbei nicht hervor, für wie viele Patientinnen und Patienten ausschließlich das letztgenannte Kriterium erfüllt war.

Laut Literatur liegen die nachfolgenden oberen Normwerte (für die Exophthalmometrie) bei Erwachsenen vor [14]:

- 19 mm (Frauen) und 21 mm (Männer) bei weißer Abstammung
- 23 mm (Frauen) und 24 mm (Männer) bei schwarzer / afroamerikanischer Abstammung
- 16 mm bei thailändischen Frauen, 17 mm bei thailändischen Männern oder 18,6 mm bei chinesischer Abstammung

Aus den Charakteristika der vom pU herangezogenen Gesamtpopulation geht hervor, dass die Mehrheit der in die Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Erwachsenen weiblich (76 % vs. 90 %) und von weißer oder asiatischer Abstammung (69 % vs. 65 %) war (siehe I Anhang B). Zu Studienbeginn betrug das Proptosis-Ausmaß (im stärker betroffenen Auge) im Median [1. Quartil; 3. Quartil] 25,0 mm [23,0 mm; 26,0 mm] bei Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 23,0 mm [21,8 mm; 27,0 mm] bei Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe. Es kann, basierend auf den oben genannten Normwerten (für Abstammung

und Geschlecht), somit davon ausgegangen werden, dass das Kriterium „Proptosis  $\geq 3$  mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht“ bei einem Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt war. Der genaue Anteil von Patientinnen und Patienten lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen allerdings nicht abschätzen.

#### ***Kriterium 4: inkonstante oder konstante Diplopie***

Zu Beginn der Studie HZNP-TEP-403 haben jeweils 5 % der Patientinnen und Patienten beider Gruppen eine inkonstante Diplopie (Score 2) und 11 % (14 % vs. 5 %) eine konstante Diplopie (Score 3) (siehe I Anhang B). Das Kriterium „inkonstante oder konstante Diplopie“ ist somit bei der Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (entspricht 84 %) nicht erfüllt.

#### ***Zusammenfassung***

In die Studie HZNP-TEP-403 wurden Erwachsene mit endokriner Orbitopathie im chronischen (inaktiven) Krankheitsstadium eingeschlossen. Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen geht der Schweregrad der Erkrankung nicht hervor. Es ist, basierend auf den vorliegenden Angaben zu den Patientencharakteristika, davon auszugehen, dass weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Population für Fragestellung 3 der Nutzenbewertung (mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium) entsprechen. Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation zur Beantwortung von Fragestellung 3 nicht geeignet.

#### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Teprotumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Teprotumumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie			
1	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	individualisierte Therapie <sup>c</sup> unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Methylprednisolon</li> <li>▪ Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin</li> <li>▪ Rituximab (Monotherapie)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	im chronischen Krankheitsstadium	beobachtendes Abwarten <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In beiden Studienarmen wird vorausgesetzt, dass eine dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Behandlung von ggf. vorhandenen Grunderkrankungen (z. B. Morbus Basedow) durchgeführt und Begleitbehandlungen dokumentiert werden.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen sind zu begründen.</p> <p>Weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie sind laut Leitlinie Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen.</li> <li>▫ Bei Augenbewegungsstörungen erfolgt bevorzugt eine Therapie mit Methylprednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie.</li> </ul> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für das akute Krankheitsstadium fragestellungsübergreifend einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und für das chronische Krankheitsstadium (Fragestellung 3) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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>.
3. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med 2017; 376(18): 1748-1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>.
4. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med 2020; 382(4): 341-352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>.
5. Douglas RS, Couch S, Wester ST et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. J Clin Endocrinol Metab 2024; 109(1): 25-35. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad637>.
6. Horizon Therapeutics USA. 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; study HZNP-TEP-403; Clinical Study Report (Double-masked Treatment Period) [unveröffentlicht]. 2023.
7. Amgen. A Study Evaluating TEPEZZA Treatment in Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease [online]. 2024 [Zugriff: 13.04.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735>.
8. Amgen. Tepezza 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol 1996; 121(3): 284-290. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70276-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70276-4).
10. 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. Thyroid 2022; 32(12): 1439-1470. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0251>.
11. European Group on Graves' Orbitopathy. EUGOGO initial assessment proforma [online]. 2004 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.eugogo.eu/downloadfiles/610/?tmstv=1775647666>.
12. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol 1989; 73(8): 639-644. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.8.639>.

13. European Medicines Agency. Tepezza; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepezza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepezza-epar-public-assessment-report_en.pdf).
14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26(10): 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Teprotumumab*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
AREA[BasicSearch](teprotumumab OR R-1507 OR RV-001)

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(teprotumumab* OR R-1507 OR R1507 OR "R 1507" OR RV-001 OR RV001 OR "RV 001")

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
teprotumumab, R1507, R-1507, RV001, RV-001[contain any of these terms]

## I Anhang B Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HZNP-TEP-403

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
 Teprotumumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Teprotumumab N <sup>a</sup> = 42	Placebo N <sup>a</sup> = 20
<b>HZNP-TEP-403</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (14)	49 (16)
Geschlecht [w / m], %	76 / 24	18 / 2
Abstammung, n (%)		
weiß	22 (52)	12 (60)
asiatisch	7 (17)	1 (5)
schwarz oder afroamerikanisch	10 (24)	5 (25)
andere	3 (7)	2 (10)
Zeit seit Diagnose der endokrinen Orbitopathie [Jahre], MW (SD)	5,1 (1,9)	5,4 (1,6)
Proptosis <sup>b</sup> beim Studienauge [mm]		
MW (SD)	24,6 (3,0)	24,0 (2,8)
Median [Q1; Q3]	25,0 [23,0; 26,0]	23,0 [21,8; 26,5]
orbitale Schmerzen beim Studienauge <sup>c</sup> [mm], Median [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 24,0]
CAS <sup>d, e</sup> beim Studienauge, Median [Q1; Q3]	0,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]
binokulare Diplopie <sup>f</sup> (Bahn-Gorman-Skala), n (%)		
0	28 (67)	16 (80)
1	6 (14)	2 (10)
2	2 (5)	1 (5)
3	6 (14)	1 (5)
BCVA beim Studienauge, n (%)		
normal: 20/12 bis 20/40 Snellen [Fuß]	41 (98)	20 (100)
leichte Sehschwäche: schlechter als 20/40 bis 20/70 Snellen [Fuß]	1 (2)	0 (0)
Lidretraktion in der Krankheitsgeschichte, n (%)	0 (0)	1 (5)
Therapieabbruch bis Woche 24, n (%) <sup>g</sup>	3 (7)	1 (5)
Studienabbruch bis 30 Tage nach Woche 24, n (%) <sup>h</sup>	4 (10)	1 (5)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:  
 Teprotumumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Teprotumumab N <sup>a</sup> = 42	Placebo N <sup>a</sup> = 20
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der doppelblinden Behandlungsphase</p> <p>b. gemessen mit einem Exophthalmometer nach Hertel</p> <p>c. 10-cm-VAS mit einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (größtmöglicher Schmerz), gemessen wird der Abstand (in mm) von 0 bis zum jeweils markierten Punkt (Wertebereich 0 bis 100)</p> <p>d. umfasst 7 Items, die (insofern vorhanden) jeweils mit 1 Punkt bewertet werden, der Gesamtpunktwert ergibt sich durch Addition aller Punkte (Wertebereich 0 bis 7)</p> <p>e. Gemäß Angaben im EPAR lag zu Studienbeginn bei 69 % vs. 50 % der Patientinnen und Patienten ein CAS von 0 und bei 31 % vs. 50 % der Patientinnen und Patienten ein CAS von 1 vor.</p> <p>f. 0: keine Diplopie; 1: intermittierend, d. h. Diplopie in primärer Blickposition, bei Müdigkeit oder beim Erwachen; 2: inkonstant, d. h. Diplopie in extremen Blickrichtungen; 3: konstant, d. h. kontinuierliche Diplopie in Primär- bzw. Leseposition</p> <p>g. Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Lost to Follow-up (5 % vs. 0 %), unerwünschtes Ereignis (0 % vs. 5 %), Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 0 %).</p> <p>h. Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Lost to Follow-up (10 % vs. 0 %), Rückzug der Einwilligung (0 % vs. 5 %)</p> <p>BCVA: bestkorrigierte Sehschärfe; EPAR: European Public Assessment Report; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich</p>		

## I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

### **„Behandlung und Behandlungsdauer**

#### **Dosierung**

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

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

#### **Besondere Patientengruppen**

##### Ältere Patienten

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

##### Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

##### Beeinträchtigung der Leber

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

##### Kinder und Jugendliche

*Teprotumumab sollte bei Kindern und Jugendlichen vom Neugeborenenalter bis zum Abschluss des Wachstums im Jugendalter aufgrund von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit einer möglichen erniedrigten Knochenmasse und einer verringerten*

*Zunahme des Körpergewichts nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

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

### **Art der Anwendung**

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

### **Gegenanzeigen**

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

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

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

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

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

*Basierend auf dem Schweregrad der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sollte die Infusion unterbrochen oder abgebrochen werden und eine geeignete medizinische Versorgung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einer Infusionsreaktion ist zu erwägen, eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum, einem Antipyretikum*

*und/oder einem Cortikosteroid anzuwenden und/oder für alle Folgeinfusionen eine geringere Infusionsgeschwindigkeit anzuwenden.*

### **Hörstörung**

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

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

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

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

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

### **Begleittherapien**

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

### **Hyperglykämie**

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

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

### **Exazerbation einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung**

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

### **Weitere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

### **Schulungsmaterialien**

*Alle Ärzte, die planen, TEPEZZA zu verordnen, müssen sicherstellen, dass sie die Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen erhalten haben und damit*

*vertraut sind. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken dieses Arzneimittels mit dem Patienten besprechen und ihm den Patientenleitfaden zur Verfügung stellen.*

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

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

### **Schwangerschaft**

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

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

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

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.25</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.30</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.6).....</b>	<b>II.31</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.32</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.25

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTD	Common Technical Document
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EO	endokrine Orbitopathie
EUGOGO	European Group on Graves' orbitopathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Gy	Gray
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ivMP	intravenöses Methylprednisolon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die endokrine Orbitopathie (EO) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1] als Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium; Erstlinientherapie (Fragestellung 1),
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2) und
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium (Fragestellung 3).

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU die Zielpopulation für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 (Modul 3 A) und für Fragestellung 3 (Modul 3 B) getrennt darstellt.

### II 1.2 Therapeutischer Bedarf

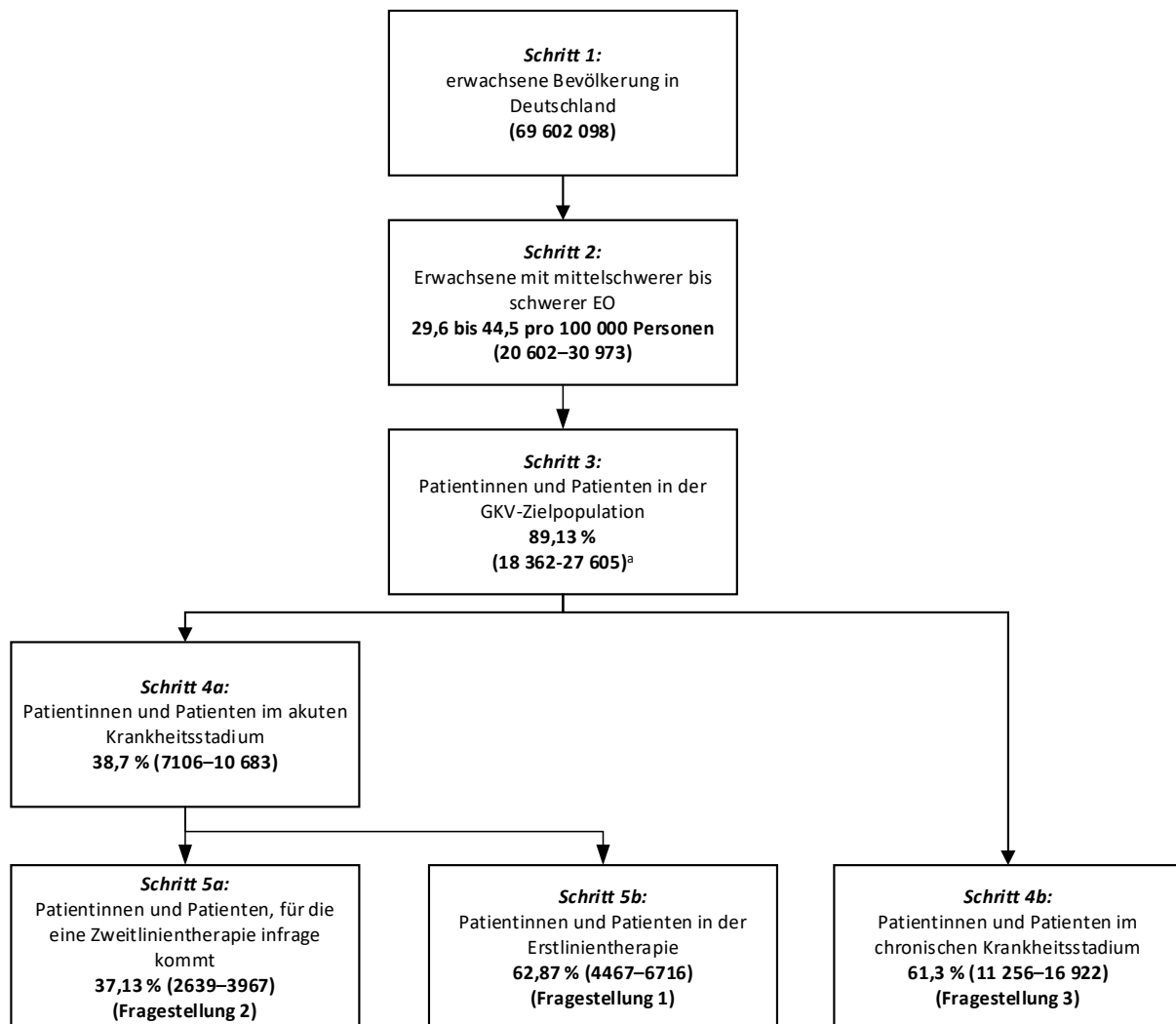
Laut pU besteht für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im **akuten** Krankheitsstadium ein hoher bisher ungedeckter Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen, die nicht entzündliche Manifestationen wie Proptosis und Diplopie behandeln und damit das Fortschreiten der Erkrankung sowie die Krankheitslast für die Patientinnen und Patienten verringern.

Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im **chronischen** Krankheitsstadium besteht laut pU ein nach wie vor ungedeckter Bedarf an nicht-invasiven medikamentösen Therapien. Der pU erläutert, dass es bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie für das chronische Krankheitsstadium der EO gab. Chirurgische Maßnahmen seien laut pU nur begrenzt einsetzbar und würden zudem Sicherheitsrisiken mit potenzieller Verschlechterung der Symptomatik mit sich bringen.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angaben der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a: eigene Berechnung

EO: endokrine Orbitopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### Schritt 1: Erwachsene Bevölkerung in Deutschland

Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen zieht der pU den vom Statistischen Bundesamt fortgeschriebenen Bevölkerungsstand von 69 602 098 erwachsenen Personen für Deutschland für das Jahr 2024 heran [2].

## **Schritt 2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO**

Der pU entnimmt Angaben zur Prävalenz der EO aus einem Positionspapier der European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) von Perros et al. [3].

Für die untere Grenze der Spanne ziehen Perros et al. [3] eine Publikation von Laurberg et al. [4] heran. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Registerstudie an einem Zentrum aus der Region Nordjütland, Dänemark. Für den Zeitraum 1992 bis 2009 ermitteln Laurberg et al. eine Inzidenzrate für die aktive mittelschwere bis schwere EO von 1,61 Personen pro 100 000 Personenjahre [4]. Auf Basis dieser Inzidenzrate berechnen Perros et al. unter Verwendung eines Modells, das den Zusammenhang zwischen Inzidenz, allgemeiner Mortalität, Fallsterblichkeit und Prävalenz formal beschreibt, eine Prävalenz der mittelschweren bis schweren EO von 29,6 pro 100 000 Personen [3]. Perros et al. [3] nehmen für die Berechnung an, dass die Dauer der EO lebenslang ist und dass das relative Sterberisiko aufgrund des zugrunde liegenden Morbus Basedow als Hauptursache der EO – basierend auf Daten von Brandt et al. [5] – 1,28 (95 %-Konfidenzintervall 1,21 bis 1,36) beträgt.

Für die obere Grenze der Spanne ziehen Perros et al. [3] die Studien von Abraham-Nordling et al. [6] und von Zaletel et al. [7] heran und entnehmen diesen Angaben zur Inzidenz von Morbus Basedow. Bei Abraham-Nordling et al. handelt es sich um eine prospektive multizentrische Studie in Schweden [6], der sich für die Jahre 2003 bis 2005 eine Inzidenz des Morbus Basedow von 21,0 Personen pro 100 000 Einwohner entnehmen lässt. Davon zeigten 20,1 % schilddrüsenassoziierte Augensymptome, wovon 4,9 % infiltrative Symptome und / oder Befunde einer schilddrüsenassoziierten Orbitopathie aufwiesen. Perros et al. [4] leiten daraus eine Inzidenz der mittelschweren bis schweren EO von 1,0 Personen pro 100 000 Einwohner ab. Mithilfe der bereits für die untere Grenze beschriebenen Methodik zur Berechnung der Prävalenz berechnen Perros et al. [4] eine Prävalenz von 44,5 pro 100 000 Personen.

Bei der Studie von Zaletel et al. [7] handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die an einem Zentrum in Slowenien in den Jahren 1999 bis 2009 durchgeführt wurde. Die geschätzte Inzidenz von Morbus Basedow im Jahr 1999 lag dabei bei 27,8 bzw. im Jahr 2009 bei 26,5 pro 100 000 Personen. Perros et al. [3] geben die Inzidenz aus Zaletel et al. [7] mit 20,8 Fällen Personen pro 100 000 Personen an. Mit Verweis auf die beschriebene Methodik weisen sie ebenfalls eine Prävalenz der mittelschweren bis schweren EO von 44,5 pro 100 000 Personen aus.

Der pU überträgt die Prävalenzspanne von 0,0296 % bis 0,0445 % auf die erwachsenen Personen aus Schritt 1 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 20 602 bis 30 973 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO in Deutschland.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Der pU zieht zur Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten in der GKV den Jahresdurchschnitt der GKV-Versicherten für das Jahr 2024 heran. Ausgehend von 74 489 400 Versicherten in der GKV [8] berechnet er unter Berücksichtigung der deutschen Gesamtbevölkerung (siehe Schritt 1) einen GKV-Anteil von 89,13 %. Durch Übertragung dieses GKV-Anteils auf die Spanne aus Schritt 2 lässt sich auf Basis eigener Berechnung eine Anzahl von 18 362 bis 27 605 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO für die gesamte GKV-Zielpopulation ermitteln.

### **Schritt 4a: Patientinnen und Patienten im akuten Krankheitsstadium**

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium entnimmt der pU der Publikation von Schuh et al. [9]. Hierbei handelt es sich um eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie in der insgesamt 432 Patientinnen und Patienten mit EO im Zeitraum vom 01.09.2019 bis 31.12.2019 eingeschlossen wurden. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten anhand eines Clinical Activity Score (CAS) (aktiv =  $CAS \geq 3/7$ ) als „aktiv“ oder „inaktiv“ eingestuft [9]. Die Autorinnen und Autoren weisen einen Anteil von 38,7 % aus. Der pU überträgt den Anteilswert auf die Spanne aus Schritt 3 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 7106 bis 10 683 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium in der GKV.

### **Schritt 4b: Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium**

Der pU verweist bei der Ermittlung des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO, die sich im chronischen Krankheitsstadium befinden, auf die bereits in Schritt 4a beschriebene Publikation von Schuh et al. [9]. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteil von 61,3 % der untersuchten Patientinnen und Patienten, die einen CAS von unter 3 aufwiesen (264 / 431) [9]. Durch die Übertragung auf die in Schritt 3 ermittelte Spanne ergibt sich eine Anzahl von 11 256 bis 16 922 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium in der GKV.

### **Schritt 5a: Patientinnen und Patienten im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt**

Der pU leitet den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine zweite Therapielinie infrage kommt, anhand einer Übersichtsarbeit von Campi & Fugazzola [10] her.

Die Übersichtsarbeit von Campi & Fugazzola [10] gibt in Form eines narrativen Reviews auf Basis einer Anzahl von 5 Publikationen [11-15] zusammengefasste Ansprechraten für verschiedene Therapiealternativen an. Der pU gibt an, dass die aktuelle EUGOGO-Leitlinie [16] als Erstlinientherapie für die mittelschwere bis schwere EO im akuten Krankheitsstadium

intravenöses Methylprednisolon (ivMP) als Monotherapie oder in Kombination mit Mycophenolat-Natrium bzw. Mycophenolat-Mofetil empfiehlt.

Campi & Fugazzola [10] geben den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit einer Monotherapie mit ivMP ansprechen mit einer Spanne von 70 % bis 88 % an. Der pU berechnet aus der Gegenwahrscheinlichkeit zur Ansprechrate den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht auf die Therapie mit ivMP ansprechen, und ermittelt eine Spanne der Nicht-Ansprechrate von 12 % bis 30 %.

Darüber hinaus berichten Campi & Fugazzola [10] eine Rezidivrate für Patientinnen und Patienten, die mit ivMP-Monotherapie behandelt wurden, von 15 % bis 30 %. Aus der Multiplikation der Ansprechrate (70 % bis 88 %) mit der Rezidivrate (15 % bis 30 %), ermittelt der pU somit eine Spanne von 10,5 % bis 26,4 % für Patientinnen und Patienten, die auf ivMP-Monotherapie ansprechen und ein Rezidiv erleiden. Die Summe der Rate von Patientinnen und Patienten, die auf ivMP-Monotherapie nicht ansprechen bzw. ansprechen und ein Rezidiv erleiden gibt der pU mit 22,5 % bis 56,4 % an.

Angaben zur Therapie mit ivMP in Kombination mit Mycophenolat-Natrium entnimmt der pU ebenfalls der Arbeit von Campi & Fugazzola [10] wie folgt: die Ansprechrate in Höhe von > 75 % sowie die Rückfallquote in Höhe von < 10 %. Daraus leitet er über den Umkehrschluss eine Nicht-Ansprechrate von bis zu 25 % und eine Rezidivrate für Patientinnen und Patienten, die zunächst auf die Therapie angesprochen haben von bis zu 7,5 % (10 % von 75 %) ab. Anschließend berechnet er die Summe aus dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf die Kombinationstherapie nicht angesprochen haben (bis zu 25 %) und denen, bei denen während der Behandlung ein Rezidiv auftrat (7,5 %) in Höhe von bis zu 32,5 %.

Der pU ermittelt anschließend einen Mittelwert in Höhe von 37,13 % aus den Anteilen der Patientinnen und Patienten, die nicht auf die ivMP-Monotherapie ansprechen bzw. ein Rezidiv erleiden (22,5 % bis 56,4 %) und dem Anteil derjenigen, die auf die Kombinationstherapie mit Mycophenolat-Natrium ansprechen bzw. nach Ansprechen auf eine Erstlinientherapie rezidivieren (bis zu 32,5 %). Diesen Anteil überträgt der pU auf die in Schritt 4 ermittelte Spanne und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 2639 bis 3967 erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV, die eine Zweitlinientherapie benötigen.

### **Schritt 5b: Patientinnen und Patienten im akuten Krankheitsstadium, in der Erstlinientherapie**

Der pU ermittelt über die Gegenwahrscheinlichkeit der in Schritt 5a ermittelten Rate einen Anteilswert für Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten von 62,87 % (Differenz aus 100 % und dem genannten Anteil von 37,13 % Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie benötigen). Durch Multiplikation dieses Anteilswerts mit der in Schritt 4 ermittelten Spanne berechnet er somit eine Anzahl von 4467 bis 6716 Patientinnen

und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium in der GKV, die eine Erstlinientherapie erhalten.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt sind die vom pU berechneten Patientenzahlen für die Fragestellung 1 und 2 trotz Unsicherheiten insgesamt überschätzt und für Fragestellung 3 mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung näher erläutert.

#### **Zu Schritt 2:**

Die Angaben aus dem Positionspapier von Perros et al. [3] sind aus nachfolgend genannten Gründen und daraus resultierenden gegenläufigen Effekten mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Umrechnung von Inzidenz in Prävalenz***

Die Autoren stellen in ihrer Methodik nur sehr verkürzt dar, wie aus der Inzidenz der herangezogenen Studien eine Prävalenz berechnet wurde. Insbesondere fehlt eine Angabe der herangezogenen allgemeinen und krankheitsspezifischen Mortalitätsrate und inwiefern diese für die Schätzungen zu 3 verschiedenen Ländern angepasst wurde.

#### ***Limitationen der herangezogenen Quellen***

Die Berechnungen von Perros et al. [3] basieren auf veralteten Datengrundlagen. Die Daten beziehen sich auf die Zeiträume 1992 bis 2009 [4], 2003 bis 2005 [6] bzw. 1999 bis 2009 [7]. Die Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungssituation ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Die für die untere Grenze von Perros et al. [3] ermittelte Prävalenz wurde auf Basis der Angaben zur Inzidenz aus Laurberg et al. [4] berechnet. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die in Laurberg et al. [4] berichtete Inzidenzrate auf Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer EO bezieht und nicht auf mittelschwere bis schwere EO insgesamt. Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit inaktiver EO führt zum einen zu einer Unterschätzung der Untergrenze in diesem Schritt. Zum anderen erfolgte die Einteilung der Patientinnen und Patienten in die verschiedenen Schweregrade der EO in der Studie von Laurberg et al. [4] anhand der EUGOGO-Leitlinie von 2008 [17]. Die EUGOGO-Leitlinie von 2008 gibt vor, dass Patientinnen und Patienten mindestens 1 Kriterium der folgenden erfüllen müssen, um im Schweregrad mittelschwer bis schwer eingestuft zu werden und ein ausreichender Einfluss auf das tägliche Leben vorliegt, um das Risiko von Immunsuppression bei aktiver EO oder chirurgischer Intervention bei chronischer EO einzugehen: Lidretraktion  $\geq 2$  mm, moderate bis schwere Weichteilbeteiligung, Proptosis (Exophthalmus)  $\geq 3$  mm über dem Normwert (für Abstammung und Geschlecht), inkonstante oder konstante Diplopie. Gemäß der überarbeiteten EUGOGO- Leitlinie aus dem Jahr 2021

[16] sind zum Erreichen des Schweregrads mittelschwer bis schwer in der Regel 2 oder mehr der oben genannten Kriterien erfüllt. Aus diesem Grund ist die auf Laurberg et al. [4] basierende Prävalenzrate tendenziell überschätzt. Es ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten ist, die gemäß EUGOGO-Leitlinie von 2021 [16] (im Vergleich zur Definition der EUGOGO von 2008 [17]) nicht mehr dem mittelschweren bis schweren, sondern nun dem milden Schweregrad zugeordnet wird.

Die von Perros et al. [3] herangezogene Publikation zur Berechnung der Prävalenzobergrenze von Abraham-Nordling et al. [6] enthält keine Information, anhand welcher Skala die Einteilung der Schweregrade der Augensymptome der Patientinnen und Patienten erfolgte.

Die Berechnung der Prävalenz in der weiteren für die Ableitung der Obergrenze herangezogene Publikation von Zaletel et al. [7] ist nicht nachvollziehbar. Diese beruht auf den Angaben zur Inzidenz des Morbus Basedow und lässt sich nicht aus der Originalquelle von Zaletel et al. entnehmen. Zusätzlich ist unklar unter welchen Annahmen die Autoren Perros et al. [3] die Inzidenz des Morbus Basedow von Zaletel et al. [7] in eine Prävalenz von EO umrechnen. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in die verschiedenen Schweregrade der EO, für die die Annahmen ebenfalls unklar sind. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass in seltenen Fällen auch andere Autoimmunthyreopathien eine EO bedingen können. Dies führt zusätzlich zu Unsicherheit.

#### **Zu Schritt 4a und Schritt 4b:**

Die Studie von Schuh et al. [9] berichtet die Krankheitsaktivität für Patientinnen und Patienten aller Schweregrade, die in einem 4-monatigen Zeitraum in verschiedenen EUGOGO-Zentren untersucht wurden. Die der Publikationen entnommen Anteilswerte zum akuten Krankheitsstadium (siehe II 1.3.1, Schritt 4a) bzw. zum chronischen Krankheitsstadium (siehe II 1.3.1, Schritt 4b) beziehen sich auf das Patientenkollektiv mit EO insgesamt und sind somit nur eingeschränkt auf den vorherigen Rechenschritt (Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO) übertragbar. Des Weiteren ist auf Basis der vorliegenden Publikationen unklar, inwiefern sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit aktivem bzw. chronischen Krankheitsstadium innerhalb derer mit mittelschwerem bis schwerem Krankheitsstadium unterscheidet.

Die Krankheitsaktivität wurde für alle neu-überwiesenen Patientinnen und Patienten in einem 4-Monatszeitraum im Jahr 2019 klassifiziert. Durch diesen relativ kurzen Beobachtungszeitraum besteht Unsicherheit, wie viele Patientinnen und Patienten im aktivem Krankheitsstadium verbleiben bzw. wie viele in ein chronisches Krankheitsstadium übergehen und wie repräsentativ die ermittelten Anteilswerte für die gesamte Population der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO sind.

### **Zu Schritt 5a und 5b:**

Der pU bestimmt die Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie auf Basis der Prävalenz der mittelschweren bis schweren EO sowie unter Hinzuziehung der Anteilswerte für ein Nichtansprechen auf die Erstlinie bzw. ein Rezidiv. Durch das Heranziehen der Gegenwahrscheinlichkeit zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie geht der pU implizit davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten innerhalb eines Betrachtungsjahres ausschließlich entweder in einer Erstlinientherapie befinden oder dass für sie eine Zweitlinie infrage kommt. Dies ist aufgrund der kurzen Therapiedauern unter Umständen nicht gegeben.

Bei der Aufteilung in Fragestellung 1 und 2 ergeben sich dadurch u. a. folgende methodische Schwierigkeiten:

#### *Fragestellung 1:*

Für Patientinnen und Patienten, deren mittelschwere bis schwere EO bereits in den Vorjahren diagnostiziert ist, ist davon auszugehen, dass diese bereits eine Erstlinientherapie erhalten haben und diese im aktuellen Betrachtungsjahr aufgrund ihres bestehenden Ansprechens nicht mehr behandlungsbedürftig im Rahmen einer Erstlinientherapie sind. Dies führt zu einer Überschätzung der Patientenzahlen in Fragestellung 1. Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie in einem Betrachtungsjahr neu erhalten, ist daher die Verwendung der Inzidenz empfohlen.

#### *Fragestellung 2:*

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in Fragestellung 2 ist aufgrund der limitierten Verweildauer im aktiven Stadium und der Therapiedauer ebenfalls die Verwendung der Inzidenz empfohlen. Eine Berechnung auf Basis der Prävalenz führt zu einer Überschätzung, da ein Teil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO aus den Vorjahren für die im Betrachtungsjahr eine Zweitlinie laut pU infrage kommt, diese bereits erhalten haben und daher nicht mehr für eine Behandlung mit Teprotumumab infrage kommen.

Folgende Aspekte sind hinsichtlich der vom pU angeführten Literatur zusätzlich zu berücksichtigen:

Das narrative Review von Campi & Fugazzola [10] enthält keine Angaben zu Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien, anhand derer die Studien, für die die Ansprechrate angegeben wird, ausgewählt wurden. Darüber hinaus geht aus der Publikation von Campi & Fugazzola nicht hervor, inwiefern die Studienpopulationen bzw. Behandlungsmodi, für die die Ansprechraten zusammengefasst wurden, vergleichbar sind. Die einzelnen Studien, die von Campi & Fugazzola [10] herangezogen wurden, verwendeten teilweise verschiedene Kriterien und

Definitionen, um den Schweregrad der EO in der Studienpopulation zu ermitteln. Auch wurden die Kriterien für ein Ansprechen in den zugrunde liegenden Studien zum Teil unterschiedlich definiert. Die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO, deren Krankheitsgrad nach dem heutigen Standard bewertet wird, ist daher eingeschränkt.

Zusätzlich ist anzumerken, dass die Nachbeobachtungszeit in den von Campi & Fugazzola [11-15] herangezogenen Quellen variiert und teilweise zu kurz ist, um ein Auftreten eines Rezidivs zu einem späteren Zeitpunkt beobachten zu können. Das kann zu Unterschätzung führen. Des Weiteren ist unklar, inwiefern sich die Ansprech- und Rezidivraten auf die in Schritt 4a ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten übertragen lässt.

Weiterhin sind die Angaben, die Campi & Fugazzola [10] zu den Patientinnen und Patienten, die auf die Monotherapie mit ivMP oder auf die Therapie mit ivMP in Kombination mit Mycophenolat-Natrium ansprechen, nicht in Gänze anhand der angeführten Originalquellen [12,14] nachvollziehbar. Zum anderen ist darauf hinzuweisen, dass die in Campi & Fugazzola [10] ausgewiesene Ansprechraten (> 75 %) und Rezidivraten für die Kombinationstherapie von ivMP und Mycophenolat-Natrium (< 10 %) ausschließlich eine Obergrenze darstellen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU stellt die Veränderungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO für die Jahre 2025 bis 2031 anhand der Ergebnisse der 16. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2024), Variante G2-L2-W2 (Moderate Entwicklung der Geburtenrate, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [18] der Bevölkerungsvorausberechnungen des Statistischen Bundesamts dar [18]. Er überträgt die Rechenschritte 1 bis 5b auf die jeweilige prognostizierte Bevölkerungszahl erwachsener Personen pro Jahr. Der pU nimmt konstante Fallzahlen und stabile Inzidenz- und Prävalenzraten der EO in den kommenden Jahren an. Aufgrund des prognostizierten Rückgangs der Bevölkerungszahl nimmt der pU für alle 3 Fragestellungen an, dass sich auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation leicht reduzieren wird.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO, davon	keine Angabe <sup>b</sup>	
	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	4467–6716	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind trotz Unsicherheiten insgesamt überschätzt. Maßgeblich dafür ist die Verwendung der Prävalenz, die zu einer zusätzlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten führt, die eine Erstlinie bzw. Zweitlinie in den Vorjahren bereits erhalten haben und daher nicht mehr für eine Behandlung mit Teprotumumab infrage kommen.
	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2)	2639–3967	
	im chronischen Krankheitsstadium (Fragestellung 3)	11 256–16 922	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgeblich für diese Bewertung sind u. a. die veraltete Datenlage und die Aktualisierung der EUGOGO-Leitlinie, in der eine Anpassung zur Bestimmung des Schweregrads der EO vorgenommen wurde.
a. Angaben des pU b. Eigene Berechnung basierend auf den Angaben des pU ergibt eine Anzahl von 18 362 bis 27 605 (Summe aus den Fragestellungen 1, 2 und 3) in der GKV-Zielpopulation. EO: endokrine Orbitopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Teprotumumab die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
  - Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
    - Methylprednisolon
    - Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt (Fragestellung 2):
  - Individualisierte Therapie unter Auswahl von:
    - Methylprednisolon,
    - Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin
    - Rituximab (Monotherapie)
- Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium (Fragestellung 3):
  - beobachtendes Abwarten

Es wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung von ggf. vorhandenen Grunderkrankungen (z. B. Morbus Basedow) sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wird.

### **Zu Fragestellungen 1 und 2:**

Der G-BA weist darauf hin, dass zur Behandlung der EO laut EUGOGO-Leitlinie 2021 [16] Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen werden. Daher werden für die vorliegende Bewertung für den Wirkstoff Methylprednisolon (in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie) ausschließlich diese Angaben des pU bewertet [16].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind lediglich Glukokortikoide als Monotherapie oder in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie zugelassen. Diesen und den Fachinformationen der weiteren Wirkstoffe lassen sich keine spezifischen Behandlungsschemata für das

vorliegende Anwendungsgebiet entnehmen. Daher werden die Angaben des pU für die jeweilige Therapie mit den empfohlenen Behandlungsprotokollen der EUGOGO-Leitlinie von 2021 [16] sowie den dort zitierten Publikationen abgeglichen.

Die Angaben des pU zum Behandlungsschema für Methylprednisolon (Fragestellung 1 und 2) und für Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil lassen sich direkt mit den Angaben in der EUGOGO-Leitlinie von 2021 [16] abgleichen.

Ebenfalls erwähnt die EUGOGO-Leitlinie [16] eine übliche Dosierung für die Strahlentherapie, die für die Bewertung herangezogen wird.

Ein Abgleich der Angaben des pU zu den übrigen Therapieoptionen lässt sich aufgrund fehlender detaillierter Ausführungen nicht direkt mit der EUGOGO-Leitlinie [16] vornehmen. Daher werden die Angaben mit denen in der EUGOGO-Leitlinie zitierten Literaturquellen im Abschnitt zu den zusammenfassenden Empfehlungen einer 1. und 2. Therapielinie (bzw. falls in diesem nicht vorhanden aus dem allgemeinen Abschnitt zur Behandlung der mittelschweren bis schweren EO im akuten Krankheitsstadium) verglichen:

- Marocci et al. [19] für Prednison oral (bei Kombination mit orbitaler Strahlentherapie)
- Oeverhaus et al. [20] für Methylprednisolon i. v. (bei Kombination mit orbitaler Strahlentherapie)
- Kim et al. [21] für Methylprednisolon i. v. und anschließend Prednisolon oral (bei Kombination mit der orbitalen Strahlentherapie)
- Kahaly et al. [22] und Prümmel et al. [23] für Cyclosporin in Kombination mit Prednison oral
- Rajendram et al. [24] für Azathioprin in Kombination mit Prednisolon oral
- Salvi et al. [13] für Rituximab

Es ist darauf hinzuweisen, dass weder der EUGOGO-Leitlinie [16] noch den dort zitierten Literaturquellen exakte Angaben zum Schema der Dosisreduktion von Prednison bzw. Prednisolon jeweils in Kombination mit der orbitalen Strahlentherapie zu entnehmen sind. Die vom pU verwendeten Schemata zur Dosisreduktion sind im Abgleich mit den vorhandenen Angaben weitgehend nachvollziehbar. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass die Dosisreduktion patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Der pU stellt für Fragestellung 2 zusätzlich Kosten für Tocilizumab als Monotherapie dar. Diese Angaben werden im Folgenden nicht bewertet, da sie keine Therapieoption der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

### **Zu Fragestellung 3:**

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten nicht bezifferbar sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Teprotumumab entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Teprotumumab mit einer Initialdosis, gefolgt von 7 weiteren Dosen alle 3 Wochen angewendet. Somit ergeben sich insgesamt 8 Behandlungen bzw. Behandlungstage im Jahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Im Abgleich mit den Angaben in der EUGOGO-Leitlinie [16] bzw. mit denen in der in der Leitlinie zitierten Publikationen (siehe Kapitel II 2) [13,19-22,24-26] ergibt sich die folgende Anzahl der Behandlungen bzw. Behandlungstage pro Jahr:

- Fragestellung 1:
  - Methylprednisolon (Monotherapie): 12,
  - Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil: 12 für Methylprednisolon und 168 für Mycophenolat Mofetil.
- Fragestellung 2:
  - Methylprednisolon (Monotherapie): 12,
  - Prednison in Kombination orbitaler Strahlentherapie: patientenindividuell unterschiedlich für Prednison und für die orbitale Strahlentherapie siehe Hinweis unten,
  - Methylprednisolon i. v. in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie: 6 bis 12 für Methylprednisolon i. v. und für die orbitale Strahlentherapie 10 bis 20 (siehe Hinweis unten),
  - Methylprednisolon i. v. gefolgt von Prednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie: 9 für Methylprednisolon i. v., patientenindividuell unterschiedlich für Prednisolon und für die orbitale Strahlentherapie 10 bis 20 (siehe Hinweis unten),
  - Cyclosporin in Kombination mit Prednison: 365 für Cyclosporin und 70 für Prednison,
  - Azathioprin in Kombination mit Prednisolon: 336 für Azathioprin und 168 für Prednisolon und
  - Rituximab (Monotherapie): 1.

Die Angaben des pU entsprechen überwiegend den Angaben in der EUGOGO-Leitlinie [16] bzw. denen in der in der Leitlinie zitierten Publikationen (siehe Kapitel II 2) [13,19-22,24-26]. Für Rituximab setzt der pU abweichend von der Angabe in den zusammenfassenden Empfehlungen in der EUGOGO-Leitlinie [16] (ausschließlich 1 Behandlungstag) für eine obere Grenze 2 Behandlungstage an [27].

Für die Behandlungsdauer der orbitalen Strahlentherapie verweist der pU ebenfalls auf die EUGOGO-Leitlinie von 2021 [16] und auf 2 in der Leitlinie referenzierte Publikationen [28,29]. Diese sieht i. d. R. eine kumulative Dosis von 20 Gray (Gy) je Augenhöhle vor, aufgeteilt in 10 tägliche Dosen über einen Zeitraum von 2 Wochen. Alternativ kann auch eine Dosis von 1 Gy je Woche über einen Zeitraum von 20 Wochen verabreicht werden. Der pU setzt in seiner Berechnung eine kumulative Dosis von 10 bis 20 Gy je Augenhöhle an, aufgeteilt auf 10 bzw. 20 Tagesdosen über 2 bis 20 Wochen. Dies ist nur teilweise nachvollziehbar, da sich die 10 Gy kumulative Dosis je Augenhöhle weder der EUGOGO-Leitlinie noch den dort referenzierten Publikationen entnehmen lässt.

## **II 2.2 Verbrauch**

### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Teprotumumab entsprechen der Fachinformation [1]. Demnach wird Teprotumumab mit einer Initialdosis von 10 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von 7 weiteren Dosen mit jeweils 20 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen verabreicht.

Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht erwachsener Frauen von 69,2 kg und erwachsener Männer von 85,9 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [30] zugrunde. Der pU stellt die Kosten separat für Frauen und Männer dar und veranschlagt beim Verbrauch jeweils das geschlechtsspezifische Körpergewicht. Der anzusetzende Verbrauch bei Anwendung des durchschnittlichen Gewichts für die erwachsene Gesamtbevölkerung (77,7 kg) [30] entspricht bei der zu bewertenden Therapie unter Berücksichtigung von Verwurf dem vom pU für die obere Grenze (Männer) veranschlagten Verbrauch.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Dosierungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind im Abgleich mit den Therapieprotokollen aus den Empfehlungen der EUGOGO-Leitlinie und den dort referenzierten Primärquellen weitgehend nachvollziehbar [13,16,19-22,24,27].

### ***Methylprednisolon i. v. (Monotherapie und in Kombinationstherapien)***

Für den Verbrauch von Methylprednisolon i. v. (Monotherapie, Fragestellung 1) gibt der pU für die untere Grenze eine Dosierung von 500 mg pro Woche für 6 Wochen, gefolgt von 250 mg pro Woche für 6 Wochen (Standardregime) und für die obere Grenze eine Dosierung

von 750 mg pro Woche für 6 Wochen, gefolgt von 500 mg pro Woche für 6 Wochen (Hochdosisregime) an. Dies ist basierend auf den Dosierungsangaben in der EUGOGO-Leitlinie [16] nachvollziehbar. Bei der Verbrauchsermittlung berücksichtigt der pU jedoch bei der Untergrenze nicht den packungsbezogenen Verwurf am Ende der Behandlung.

Für den Verbrauch von Methylprednisolon i. v. (in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie) gibt der pU für die untere Grenze eine Dosierung von 250 mg pro Woche für 3 Wochen, gefolgt von 125 mg pro Woche für 3 Wochen und für die obere Grenze eine Dosierung von 500 mg pro Woche für 6 Wochen, gefolgt von 250 mg pro Woche für 6 Wochen an. Dies ist im Abgleich mit den Dosierungsangaben in Oeverhaus et al. [20] nachvollziehbar. Der pU setzt für die jeweilige Zieldosis ausschließlich Durchstechflaschen mit 250 mg Wirkstoff an. Bei einer Zieldosis von 125 mg geht er damit bei der Verbrauchsermittlung implizit davon aus, dass eine Dosisflasche 2-mal verwendet werden kann und berücksichtigt somit den Verwurf pro Gabe nicht. Des Weiteren bleibt auch der packungsbezogene Verwurf am Ende der Behandlung unberücksichtigt. Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass für eine Zieldosis von 125 mg Durchstechflaschen mit 125 mg Wirkstoff zur Verfügung stehen.

Ebenso berücksichtigt der pU nicht den packungsbezogenen Verwurf für Methylprednisolon i. v. bei der Kombination mit Mycophenolat Mofetil sowie bei der Kombination mit orbitaler Strahlentherapie gefolgt von Prednisolon.

#### ***Mycophenolat Mofetil (in Kombinationstherapie mit Methylprednisolon i. v.)***

Für den Verbrauch von Mycophenolat Mofetil (in Kombination mit Methylprednisolon i. v.) gibt der pU eine Dosierung von 1 g täglich für 24 Wochen an. Dies ist im Abgleich mit den Dosierungsangaben in der EUGOGO-Leitlinie [16] nachvollziehbar. Allerdings fällt für Mycophenolat Mofetil ebenfalls ein packungsbezogener Verwurf an, den der pU nicht berücksichtigt.

#### ***Cyclosporin in Kombination mit Prednison und Azathioprin in Kombination mit Prednisolon***

Der Verbrauch für die Wirkstoffe Cyclosporin und Azathioprin richtet sich nach dem Körpergewicht [21-24]. Der pU legt auch hier für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht erwachsener Frauen von 69,2 kg und erwachsener Männer von 85,9 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [30] zugrunde und stellt den Verbrauch separat für Frauen und Männer dar. Bei Anwendung des durchschnittlichen Gewichts für die erwachsene Gesamtbevölkerung (77,7 kg) [30] entspricht der Verbrauch für Azathioprin pro Dosis dem vom pU für die untere Grenze (Frauen) angesetzten Verbrauch.

Für Azathioprin und Cyclosporin entsteht jeweils ein höherer Verbrauch als vom pU veranschlagt, da ein packungsbezogener Verwurf anfällt, den der pU nicht berücksichtigt. Für Cyclosporin ist zudem anzumerken, dass die Dosierung basierend auf den Angaben aus Kahaly

et al. [22] patientenindividuell variieren kann (pU führt die Anfangsdosierung fort). Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass für Cyclosporin in Kombination mit Prednison der Publikation von Prümmel et al. [23] ein alternatives Behandlungsschema zu entnehmen ist, welches der pU nicht berücksichtigt.

Auch für Prednison in Kombination mit Cyclosporin und Prednisolon in Kombination mit Azathioprin fällt unter Berücksichtigung der vom pU angewendeten Dosierungsschemata zur Dosisreduktion (Tapering) und der vom pU angesetzten Packungsgröße ein Verwurf an, den der pU nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass das vom pU angegebene Dosierungsschema von Prednisolon (in Kombination mit Azathioprin) von dem in Rajendram et al. [24] berichteten Schema zur Dosisreduktion abweicht.

Der pU verwendet zudem sowohl für Prednison als auch Prednisolon ausschließlich Tabletten in der Wirkstärke 20 mg. Bei den Dosierungsschemata zur Dosisreduktion (Tapering) von Prednison bzw. Prednisolon in den jeweiligen Kombinationstherapien ergeben sich jedoch teilweise auch Dosierungen pro Gabe, welche nicht mit der zulässigen Tablettenteilung von Tabletten in 20 mg Wirkstärke zu erreichen sind. Es stehen Tabletten mit angemesseneren Wirkstärken zur Verfügung. Die Verwendung von Tabletten mit geringerer Wirkstärke (z. B. 10 mg oder 5 mg) führt zu abweichenden Kosten.

### ***Rituximab***

Für den Verbrauch von Rituximab gibt der pU eine Einzeldosis von 100 mg bzw. 500 mg an oder 2-mal 1000 mg. Für die obere Grenze fällt im Abgleich mit den Dosierungsangaben in der EUGOGO-Leitlinie [16] ein geringerer Verbrauch an (1-malig 500 mg) als vom pU veranschlagt (2-mal 1000 mg).

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Teprotumumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2026, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2026 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der orbitalen Strahlentherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Stand 1. Quartal 2026 [31] grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings bleiben Kosten z. B. für den Bestrahlungsplan unberücksichtigt.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Teprotumumab berücksichtigt der pU Kosten für die Untersuchung des Hörvermögens mittels Audiogramm vor Beginn der Behandlung (vor der ersten Infusion), während der Behandlung (um die 3. oder 4. Infusion herum), sowie nach Abschluss der Behandlung. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [1] weitgehend nachvollziehbar. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass lediglich mindestens 3 anstatt der vom pU angegebenen 4 bis 5 Untersuchungen anfallen.

Für Teprotumumab und Rituximab setzt der pU Kosten für die Beobachtung und Betreuung im Rahmen der Infusionstherapie gemäß dem EBM (Ziffer 01510) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Stand 1. Quartal 2026 [31] an. Dabei ist zu beachten, dass, wie der pU selbst anmerkt, für Rituximab – abhängig von der tatsächlichen Infusionsdauer – auch eine andere EBM-Leistung angesetzt werden kann, wodurch geringere Kosten anfallen würden. Zudem ist anzumerken, dass für Rituximab auch für die obere Grenze nur 1 Leistung anzusetzen ist.

Für Teprotumumab können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die Untersuchung auf erhöhte Glukosewerte im Blut und Symptome einer Hyperglykämie [1].

Für Methylprednisolon i. v. (in allen Therapieregimen; mit Ausnahme der unteren Grenze von Methylprednisolon i. v. in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie) veranschlagt der pU Kosten für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100) gemäß dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zum Stand 1. Quartal 2026 [31]. Dies ist gemäß der Fachinformation [32] nachvollziehbar.

Für Rituximab berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für ein Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für Diphenhydramin ein Präparat ansetzt, das ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen ist [33]. Der Fachinformation von Rituximab [34] lässt sich kein konkretes Behandlungsschema für die Wirkstoffe der Prämedikation entnehmen.

Es ist unklar, inwieweit für Methylprednisolon i. v. in Kombination mit Mycophenolat Mofetil, die Glukokortikoide in Kombination mit Cyclosporin bzw. Azathioprin, sowie für Rituximab weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das vorliegende (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

Sowohl für die zu bewertende Therapie Teprotumumab als auch für Rituximab können Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Teprotumumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 161 366,99 € bis 161 385,59 € pro Patientin bzw. in Höhe von 210 318,62 € bis 210 337,22 € pro Patient. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind grundsätzlich nachvollziehbar. Die unterschiedlichen Kosten für Frauen und Männer resultieren aus einem jeweils geschlechtsspezifischen Verbrauch, den der pU anhand des jeweiligen durchschnittlichen Gewichts für Frauen und Männer getrennt ermittelt. Bei Anwendung des gemeinsam für Frauen und Männer durchschnittlichen Gewichts für die erwachsene Bevölkerung (77,7 kg) zur Ermittlung des Verbrauchs (siehe Abschnitt II 2.2) entsprechen – unter Berücksichtigung von Verwurf – den vom pU für die obere Grenze (Männer) veranschlagten Kosten. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Für Teprotumumab können Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Methylprednisolon (Monotherapie, Fragestellung 1 und 2), Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil, Glukokortikoide in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, sowie Rituximab beinhalten Arzneimittelkosten (bzw. Kosten für die orbitale Strahlentherapie) sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Glukokortikoide in Kombination mit Cyclosporin bzw. Azathioprin beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Rituximab sind für die untere Grenze plausibel und für die obere Grenze überschätzt (siehe Abschnitt II 2.2).

Unter Berücksichtigung eines packungsbezogenen Verwurfs sowie ggf. dem Einbezug von Packungen mit geeigneteren Wirkstoffstärken für Methylprednisolon (als Monotherapie in Fragestellung 1 in der unteren Grenze; in Kombination mit Mycophenolat Mofetil; in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie; gefolgt von Prednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie) sowie eines packungsbezogenen Verwurfs für Mycophenolat Mofetil, Azathioprin und Cyclosporin entstehen höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt. Darüber hinaus entstehen bei Verwendung passgenauere Durchstechflaschen mit 125 mg Wirkstärke für Methylprednisolon i. v. (in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie) in der unteren Grenze am Ende der Behandlung höhere Kosten als vom pU veranschlagt.

Für Prednison bzw. Prednisolon können bei Berücksichtigung ausschließlich zulässiger Tablettenteilungen und der damit einhergehenden Verwendung zusätzlicher geringerer Wirkstärken (siehe Abschnitt II 2.2) auch abweichende Kosten entstehen. Es ist zudem anzumerken, dass bei Zugrundelegung von abweichenden Dosierungsschemata zur Dosisreduktion von Prednisolon (in Kombination mit Azathioprin) auch ein abweichender Verbrauch entstehen kann (siehe Abschnitt II 2.2).

Es wird davon ausgegangen, dass die Dosisreduktion von Prednison bzw. Prednisolon jeweils in Kombination mit der orbitalen Strahlentherapie patientenindividuell unterschiedlich erfolgt.

Für die orbitale Strahlentherapie fallen zusätzliche Kosten z. B. für den Bestrahlungsplan an, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind weitgehend nachvollziehbar.

Für Rituximab können Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Für beobachtendes Abwarten (Fragestellung 3) gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Teprotumumab	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO	Frauen: 160 841,07 Männer: 209 792,70	525,92–544,52	0,00	Frauen: 161 366,99– 161 385,59 Männer: 210 318,62– 210 337,22	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind grundsätzlich nachvollziehbar. Bei Anwendung des durchschnittlichen Gewichts für die erwachsene Gesamtbevölkerung zur Ermittlung des Verbrauchs entsprechen die Kosten – unter Berücksichtigung von Verwurf – den vom pU für die obere Grenze (Männer) veranschlagten Kosten. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar. Es können Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1: Individualisierte Therapie unter Auswahl von</b>						
Methylprednisolon	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	180,16–300,27	51,24–102,48	0,00	231,40–402,75	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die obere Grenze plausibel und aufgrund des anfallenden packungsbezogenen Verwurfs in der unteren Grenze unterschätzt. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.
Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil		686,37 <sup>b</sup>	51,24	0,00	737,61	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs unterschätzt. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2: Individualisierte Therapie unter Auswahl von</b>						
Methylprednisolon	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	300,27	102,48	0,00	402,75	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Orbitale Strahlentherapie <sup>c</sup>	siehe oben	894,76–1822,51	0,00	0,00	894,76–1822,51	Die Angaben des pU zu den Kosten für die orbitale Strahlentherapie sind tendenziell unterschätzt, da zusätzliche Kosten z. B. im Rahmen der Bestrahlungsplanung anfallen, die der pU nicht berücksichtigt.
+ Prednison oral		68,51–70,34	0,00	0,00	68,51–70,34	Die Jahrestherapiekosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
+ Methylprednisolon i. v.		45,04–180,16	0,00–51,24	0,00	45,04–231,40	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind aufgrund des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs unterschätzt. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.
+ Methylprednisolon i. v. gefolgt von Prednisolon oral		Frauen: 200,81 Männer: 212,81	76,86	0,00	Frauen: 277,67 Männer: 289,67	Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Methylprednisolon i. v. sind aufgrund des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs unterschätzt. Die Arzneimittelkosten für Prednisolon oral sind patientenindividuell unterschiedlich. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nachvollziehbar.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Glukokortikoide <sup>d</sup> in Kombination mit Cyclosporin	siehe oben	Frauen: 7923,72– 11 898,14 Männer: 9898,37– 13 872,79	0,00	0,00	Frauen: 7923,72– 11 898,14 Männer: 9898,37– 13 872,79	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind basierend auf dem vom pU verwendeten Behandlungsschemas für Männer in der oberen und unteren und für Frauen in der unteren Grenze aufgrund des nicht berücksichtigten packungsbezogenen Verwurfs von Cyclosporin unterschätzt. Für die obere Grenze bei Frauen sind die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel. Für Prednison oral können auch abweichende Kosten entstehen. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.
Glukokortikoide <sup>e</sup> in Kombination mit Azathioprin		Frauen: 335,80 Männer: 386,42	0,00	0,00	Frauen: 335,80 Männer: 386,42	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind überwiegend nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.
Rituximab		364,78– 6709,44	60,19–116,63	0,00	424,97– 6826,07	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die untere Grenze plausibel und für die obere Grenze überschätzt. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind für die untere Grenze nachvollziehbar und können für die obere Grenze niedriger sein. Es können Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe anfallen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragstellung 3:</b>						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	nicht bezifferbar				Die Angabe des pU ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. eigene Berechnung basierend auf Angaben des pU (Summe aus Arzneimittelkosten der beteiligten Wirkstoffe)  c. Die Kosten beziehen sich auf eine kumulative Dosis je Augenhöhle  d. für Prednison oral  e. für Prednisolon oral</p> <p>EO: endokrine Orbitopathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er gibt an, dass aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Teprotumumab infrage kommenden Patientinnen und Patienten auch tatsächlich mit Teprotumumab behandelt werden.

Der pU geht davon aus, dass eine Therapie mit Teprotumumab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A und Modul 3 B, Abschnitt 3.6)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 9 Studien: HZNP-TEP-102 [35], TED01RV [36], HZNP-TEP-301 [37], HZNP-TEP-303 [38], HZNP-TEP-401 [39], HZNP-TEP-402 [40], HZNP-TEP-403 [41], HZNP-TEP-304 [42], HZNP-TEP-305 [43]. Er gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 12,18 % an.

Neben den relevanten Studien schließt der pU auch nicht relevante Studien in seine Berechnung zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V ein. Die Studie HZNP-TEP-102 wird nicht in den relevanten Abschnitten 2.7.3 und 2.7.4 des Common Technical Document (CTD) aufgeführt und ist somit nicht zu berücksichtigen.

Bei der Studie HZNP-TEP-401 handelt es sich um ein Expanded Access Protocol, welche nicht der Definition der zu berücksichtigenden klinischen Prüfungen in der Dossiervorlage entspricht.

Es lassen sich weitere relevante Studien identifizieren, u. a. die Studie NO21157/SARC011 oder die Studie NO21160 im Abgleich mit Abschnitt 2.7.4 des CTD, zu denen der pU keine Angaben macht.

Auch unter Berücksichtigung der zusätzlich identifizierten Studien sowie dem Ausschluss der Studien HZNP-TEP-102 und HZNP-TEP-401 liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Amgen. Tepezza 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Altersgruppen (2011 bis 2024) [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.
3. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0625-1>.
4. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I et al. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(7): 2325-2332. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1275>.
5. Brandt F, Almind D, Christensen K et al. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(11): 4123-4129. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2268>.
6. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. Eur J Endocrinol 2011; 165(6): 899-905. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0548>.
7. Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. Croat Med J 2011; 52(5): 615-621. <https://doi.org/10.3325/cmj.2011.52.615>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) [online]. 2025. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
9. Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L et al. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). Br J Ophthalmol 2024; 108(2): 294-300. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322442>.

10. Campi I, Fugazzola L. How can we prevent disease relapse in Graves' orbitopathy after immunosuppressive treatment? *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022; 17(4): 269-274. <https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2100344>.
11. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3562-3567. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7737>.
12. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(12): 4454-4463. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2389>.
13. Salvi M, Vannucchi G, Currò N et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 422-431. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>.
14. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 287-298. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2).
15. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5234-5240. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0148>.
16. 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>.
17. 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(53):273-285. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>.
18. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung; BEV-VARIANTE-02 Geburtenrate, LE und WS moderat (G2L2W2) [online]. 2026. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/url/3f062a12>.
19. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F et al. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(10): 853-860. <https://doi.org/10.1007/BF03347943>.

20. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H et al. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017; 49(10): 739-747. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116945>.
21. Kim JW, Han SH, Son BJ et al. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(5): 991-998. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3280-7>.
22. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U et al. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16(5): 415-422. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x>.
23. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321(20): 1353-1359. <https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212002>.
24. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4): 299-309. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30021-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30021-4).
25. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56(6): 1139-1144. <https://doi.org/10.1210/jcem-56-6-1139>.
26. Vannucchi G, Campi I, Covelli D et al. Efficacy Profile and Safety of Very Low-Dose Rituximab in Patients with Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2021; 31(5): 821-828. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0269>.
27. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 432-441. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2572>.
28. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11): 3857-3865. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2758>.
29. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S et al. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1): 102-108. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6257>.

30. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 2026. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.
32. Hikma Farmacêutica. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Methylprednisolon [online]. 2018. URL: <https://www.hikma.com/media/5spc2cgs/spcde-methylprednisolon-hikma-var-021.pdf>.
33. CHEPLAPHARM Arzneimittel. Halbmond-Tabletten 50 mg [online]. 07.2017 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
34. Pfizer Pharma. Fachinformation Ruxience 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025. URL: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-23009.pdf>.
35. Amgen. 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]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563856>.
36. Amgen. 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]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997>.
37. Amgen. 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]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867>.
38. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Trial Evaluating HZN-001 (teprotumumab) Treatment in Japanese Patients with Active Thyroid Eye Disease [online]. 2025. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210453>.
39. Amgen. Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001) [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040894>.

40. Amgen. 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]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002998>.
41. Amgen. 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 [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735>.
42. A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HZN-001 in Treating Japanese Participants with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease [online]. 2025. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220730>.
43. Amgen. 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]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248619>.