

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 ^{a, b}
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie		
1	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	individualisierte Therapie ^c unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon ▪ Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil
2	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	individualisierte Therapie ^c unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon ▪ Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin ▪ Rituximab (Monotherapie)
3	im chronischen Krankheitsstadium	beobachtendes Abwarten ^d
<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"> ▫ Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie sind laut Leitlinie Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen. ▫ Bei Augenbewegungsstörungen erfolgt bevorzugt eine Therapie mit Methylprednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie. <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 ≤ 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 ≥ 3 mm gegenüber dem Wert vor der Diagnose der endokrinen Orbitopathie und / oder eine Proptosis von ≥ 3 mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht aufweisen. Zudem musste entweder ein Clinical Activity Score (CAS) von ≤ 1 in beiden Augen für ≥ 1 Jahr vor dem Screening oder die folgenden 3 Kriterien für ≥ 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 ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie			
1	im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	individualisierte Therapie ^c unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon ▪ Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil 	Zusatznutzen nicht belegt
2	im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	individualisierte Therapie ^c unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methylprednisolon ▪ Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin ▪ Rituximab (Monotherapie) 	Zusatznutzen nicht belegt
3	im chronischen Krankheitsstadium	beobachtendes Abwarten ^d	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. Weitere Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie sind laut Leitlinie Methylprednisolon als intravenöse Applikation und Prednisolon und Prednison als oral verfügbare Optionen empfohlen. ▫ Bei Augenbewegungsstörungen erfolgt bevorzugt eine Therapie mit Methylprednisolon in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie. <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.