

Teprotumumab (endokrine Orbitopathie)

Addendum zum Projekt A26-18
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-80

Version: 1.0

Stand: 30.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2291

DOI: 10.60584/A26-80

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Teprotumumab (endokrine Orbitopathie) – Addendum zum Projekt A26-18

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.07.2026

Interne Projektnummer

A26-80

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-80>

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
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teprotumumab (endokrine Orbitopathie); Addendum zum Projekt A26-18 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-80>.

Schlagwörter

Teprotumumab, Graves-Ophthalmopathie, Nutzenbewertung, NCT04583735

Keywords

Teprotumumab, Graves Ophthalmopathy, Benefit Assessment, NCT04583735

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Jaqueline Krüger
- Daniela Preukschat
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Einschätzung und Beurteilung der Kriterien zur Krankheitsschwere der in der Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.....	2
2.2 Bewertung der Studie HZNP-TEP-403	5
2.2.1 Studiencharakteristika.....	5
2.2.2 Ergebnisse.....	6
2.2.2.1 Dargestellte Endpunkte	6
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	11
2.2.2.3 Ergebnisse	12
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	15
2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	16
3 Literatur	17
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo.....	6
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo	7
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo.....	11
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo	13
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo.....	14
Tabelle 6: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo	20
Tabelle 7: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo	21
Tabelle 8: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo	21
Tabelle 9: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAS	Clinical Activity Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	elektronischer Erhebungsbogen
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire
HLT	High Level Term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.07.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-18 (Teprotumumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier dargestellten Studie HZNP-TEP-403 für Fragestellung 3 (chronisches Krankheitsstadium) sowie eine Beurteilung der Kriterien zur Krankheitsschwere auf Basis der Ausführung der Kliniker im Rahmen der mündlichen Anhörung [2] unter Bezugnahme auf die in der Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Einschätzung und Beurteilung der Kriterien zur Krankheitsschwere der in der Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

In der Dossierbewertung A26-18 wurde ausgeführt, dass die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation der Studie HZNP-TEP-403 für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, da davon auszugehen ist, dass bei weniger als 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie vorliegt.

Im Stellungnahmeverfahren zu Teprotumumab wurden hierzu keine neuen Daten vorgelegt. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurden die Kriterien zur Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung diskutiert [2]. Vor diesem Hintergrund werden die vorliegenden Daten erneut bewertet.

Einschlusskriterien der Studie HZNP-TEP-403 schränken den Schweregrad nicht ein

Während das chronische Krankheitsstadium über die Einschlusskriterien der Studie HZNP-TEP-403 abgebildet ist, wurde die Studienpopulation anhand der Einschlusskriterien nicht auf eine mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie eingegrenzt. Im Gegensatz zu einer der zulassungsbegründenden Studien für das akute Krankheitsstadium, der Studie HZNP-TEP-301 (OPTIC) [3], bei der das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Erkrankung gemäß der Definition des Konsensus-Statements der European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) von 2008 [4] ein Einschlusskriterium war, liegt in der Studie HZNP-TEP-403 kein vergleichbares Einschlusskriterium vor. Es stand den Prüferinnen und -ärzten somit frei, Patientinnen und Patienten mit leichter endokriner Orbitopathie in die Studie HZNP-TEP-403 einzuschließen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studie darauf ausgelegt war, Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie vom Schweregrad mittelschwer bis schwer einzuschließen. Die EUGOGO-Kriterien, die sowohl im Konsensus-Statement von 2008 als auch in der Leitlinie von 2021 [5] zur Klassifikation des Schweregrads der Erkrankung genannt werden, wurden in der Studie HZNP-TEP-403 zu Studienbeginn nicht vollständig erhoben.

Einschätzung des Schweregrads der Studienpopulation anhand der vorliegenden Daten

Für die in die Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegen keine Angaben zum Schweregrad der Erkrankung vor. Im Rahmen der Dossierbewertung wurde für die Beurteilung des Schweregrads der endokrinen Orbitopathie die Klassifikation der EUGOGO von 2021 herangezogen. Die EUGOGO-Leitlinie von 2021 unterscheidet sich vom Konsensus-Statement aus dem Jahr 2008 hinsichtlich der Einschätzung des Schweregrads der endokrinen Orbitopathie. Für die Einstufung in den Schweregrad mittelschwer bis schwer sollen seit 2021 in der Regel 2 oder mehr der im Folgenden genannten Kriterien erfüllt sein, wohingegen zuvor mindestens 1 der Kriterien ausreichte.

Die 1. Protokollversion der Studie HZNP-TEP-403 stammt von Juni 2020 und der Einschluss in die Studie begann im August 2021. Die 2 Zulassungsstudien für das akute Krankheitsstadium (HZNP-TEP-301 [OPTIC] und TED01RV [6]) wurden hingegen vor 2021 unter Verwendung des Konsensus-Statements der EUGOGO aus 2008 durchgeführt. Für das europäische Zulassungsverfahren erfolgte für die Studien im akuten Stadium daher die Durchführung und Vorlage von Subgruppenanalysen nach der Anzahl erfüllter Kriterien zu Studienbeginn (≥ 2 Kriterien vs. 1 Kriterium) [7]. Derartige Analyse liegen für die Studie HZNP-TEP-403 nicht vor. Das Vorliegen der EUGOGO-Kriterien war für den Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie HZNP-TEP-403 nicht erforderlich und wurde nicht abgefragt. In der mündlichen Anhörung zu A26-18 wurde diskutiert, inwiefern davon ausgegangen werden kann, dass bei der Patient population der Studie HZNP-TEP-403 mindestens 2 der EUGOGO-Kriterien erfüllt sind, und ob weitere Aspekte in die Einschätzung des Schweregrades einfließen.

Klassifikation des Schweregrads gemäß EUGOGO-Leitlinie von 2021

In der EUGOGO-Leitlinie von 2021 ist definiert, dass bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie eine nicht sehkraftbedrohende Erkrankung vorliegt, jedoch mit Auswirkungen auf das tägliche Leben, die ausreichen, um Risiken einer Immunsuppression (aktive Erkrankung) oder eines chirurgischen Eingriffs (inaktive Erkrankung) zu rechtfertigen. In diesem Fall seien in der Regel 2 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt:

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

Proptosis

Wie in der Dossierbewertung A26-18 beschrieben, war eine Proptosis-Zunahme von ≥ 3 mm gegenüber dem Wert vor Diagnose der endokrinen Orbitopathie (jeweils beurteilt durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt) und / oder eine Proptosis von ≥ 3 mm über dem jeweiligen Normwert für Abstammung und Geschlecht ein Einschlusskriterium der Studie HZNP-TEP-403. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass das Kriterium Proptosis bei einem Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt war.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde eine Proptosis als Surrogatparameter für eine mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie, die immer im Zusammenhang mit einer Augenmuskelbeteiligung auftritt, bezeichnet. Es ist nachvollziehbar, dass eine Proptosis mit einer Augenmuskelbeteiligung einhergeht. Eine Einstufung des Schweregrads der Erkrankung als mittelschwer bis schwer bei alleinigem Vorliegen einer Proptosis vorzunehmen, entspricht jedoch nicht der aktuell gültigen Klassifikation gemäß EUGOGO-Leitlinie von 2021.

Daten, die zeigen, dass eine Proptosis von ≥ 3 mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht im zu bewertenden Anwendungsgebiet immer mit einer Weichteilbeteiligung vom Schweregrad moderat bis schwer einhergeht, liegen nicht vor.

Weichteilbeteiligung

Im Rahmen der mündlichen Anhörung haben die beteiligten Klinikerinnen ausgeführt, dass im Falle einer Proptosis immer eine Weichteilbeteiligung vorliege und ein Clinical Activity Score (CAS) von 0 eine Weichteilbeteiligung nicht ausschließe. Eine Weichteilbeteiligung, inklusive einer Beurteilung des Schweregrads der Weichteilbeteiligung, wurde in der Studie HZNP-TEP-403 allerdings nicht erfasst. Inwiefern das Kriterium einer moderaten bis schweren Weichteilbeteiligung bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt war, bleibt demnach unklar.

Diplopie

In der mündlichen Anhörung wurden Proptosis und Diplopie (Doppelbilder) als harte Kriterien bezeichnet, durch die ein gewisser Schweregrad der Erkrankung angezeigt werde und die bei korrekter Diagnosestellung nicht isoliert auftreten würden. Wie in der Dossierbewertung A26-18 angegeben, lag eine konstante oder inkonstante Diplopie lediglich bei 16 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Aufgrund des oben genannten Proptosis-Einschlusskriteriums ist davon auszugehen, dass bei diesen Patientinnen und Patienten 2 oder mehr Kriterien erfüllt waren und eine moderate bis schwere endokrine Orbitopathie gemäß EUGOGO-Leitlinie von 2021 vorlag. Analysen zu dieser Teilpopulation hat der pU weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren vorgelegt.

Lidretraktion

Eine Lidretraktion ist das häufigste klinische Zeichen einer endokrinen Orbitopathie. In der Diskussion zur Schweregradbestimmung wurde von den Klinikerinnen zudem ausgeführt, dass eine Lidretraktion ein typisches Zeichen bereits bei einer milden Form der Erkrankung sei. Wie in der Dossierbewertung A26-18 angegeben, wurde in der Studie HZNP-TEP-403 nur bei 1 Person eine Lidretraktion (von unbekannter Schwere) in der Krankheitsgeschichte dokumentiert.

Auswirkungen auf das tägliche Leben

Es wird sowohl in der EUGOGO-Leitlinie als auch in der mündlichen Anhörung hervorgehoben, dass ein wichtiges Kriterium für die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung die damit einhergehende Auswirkung auf das tägliche Leben darstellt.

In der Studie HZNP-TEP-403 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Graves'-Ophthalmopathy-Quality-of-Life(GO-QoL)-questionnaire erfasst. Dabei wird das Ausmaß der Einschränkung in der visuellen Funktion und im Erscheinungsbild durch die Patientinnen und Patienten selbst eingeschätzt. Über die Domäne visuelle Funktion werden z. B. Einschränkung

beim Radfahren, Autofahren, Lesen und TV schauen abgefragt. Hierbei können Werte von 0 bis 100 erreicht werden, wobei ein Domänenscore von 100 keiner Einschränkung entspricht. Zu Beginn der Studie zeigt sich im Teprotumumab-Arm ein Domänenscore von 93,8 [81; 100] im Median [Q1; Q3] und im Placeboarm von 84,4 [72; 97]. Bei einem Großteil der in die Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag somit zu Studienbeginn nur eine leichte Einschränkung in der visuellen Funktion vor.

Über die Domäne Erscheinungsbild des GO-QoL werden Einschränkungen im psychosozialen Wohlbefinden abgebildet (ebenfalls Wertebereich von 0 bis 100, ein höherer Domänenscore entspricht einer geringeren Einschränkung). Zu Studienbeginn zeigt sich im Teprotumumab-Arm ein Domänenscore von 50,0 [19; 75] im Median [Q1; Q3] und im Placeboarm von 37,5 [13; 66].

Auch wenn die visuelle Funktion und das psychosoziale Wohlbefinden der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf Basis dieser Angaben beeinträchtigt war, ist unklar, ob diese Einschränkungen in einer solchen Schwere vorlagen, dass sie – gemäß der oben genannten Definition der EUGOGO für den Schweregrad mittelschwer bis schwer – die möglichen Risiken eines chirurgischen Eingriffs rechtfertigen würden.

Fazit

Insgesamt liegen somit weiterhin keine geeigneten Daten vor, die zeigen, dass in die Studie HZNP-TEP-403 Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie eingeschlossen wurden. Vielmehr deuten insbesondere die Angaben zu Lidretraktion, Diplopie und visueller Funktion darauf hin, dass bei einem Großteil der in die Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie vorlag. Die vom pU mit dem Dossier vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation der Studie sind daher, auch unter Berücksichtigung aller Angaben aus den schriftlichen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, nicht zur Beantwortung von Fragestellung 3 geeignet.

Im Folgenden wird auftragsgemäß die Gesamtpopulation der Studie HZNP-TEP-403 bewertet.

2.2 Bewertung der Studie HZNP-TEP-403

2.2.1 Studiencharakteristika

Eine Charakterisierung der Studie HZNP-TEP-403 und der Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A26-18.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
HZNP-TEP-403	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie HZNP-TEP-403 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie HZNP-TEP-403 den Charakteristika der in Deutschland behandelten Patientinnen und Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie entsprechen. Darüber hinaus sei die Behandlung in der Studie HZNP-TEP-403 gemäß der internationalen, auch in Deutschland gültigen, EUGOGO-Leitlinie von 2021 erfolgt. Nach Einschätzung des pU seien die Ergebnisse aus diesen Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.2.2 Ergebnisse

2.2.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Diplopiefreiheit
 - orbitale Schmerzen, erhoben mit einer visuellen Analogskala (10-cm-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem GO-QoL

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Hörstörung (standardisierte-Medizinisches-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung[MedDRA]-Abfrage [SMQ] Hörstörung, High Level Term [HLT] Hörverluste, UEs)
 - infusionsbedingte Reaktionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) [8] weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität ^a	Diplopiefreiheit	Orbitale Schmerzen (VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GO-QoL)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Hörstörung (SMQ, HLT, UEs) ^c	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs
HZNP-TEP-403	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^e
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. operationalisiert über die SMQ Hörstörung und den HLT Hörverluste d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt „Anmerkungen zu den Endpunkten“ unten e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala										

Anmerkungen zu den Endpunkten

Proptosis bildet nicht zwangsläufig eine wahrnehmbare Symptomatik ab

Für den primären Endpunkt Proptosis hat der pU in Modul 4 B sowohl Responderanalysen, definiert als Proptosis-Reduktion um ≥ 2 mm gegenüber Studienbeginn im Studienauge ohne zeitgleiche Verschlechterung (Proptosis-Zunahme um ≥ 2 mm) im anderen Auge zu Woche 24, als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn bis Woche 24 vorgelegt.

Die Messung der Proptosis (Hervortreten des Augapfels) erfolgte in der Studie HZNP-TEP-403 mittels einer Hertel-Exophthalmometrie. Eine Proptosis bildet nicht zwangsläufig eine von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik der Erkrankung ab. Relevant für die Nutzenbewertung kann eine mit einer Proptosis-Reduktion potenziell einhergehende, für die Patientinnen und Patienten spürbare, Verbesserung funktioneller Beschwerden oder der psychosozialen Belastung sein. Diese patientenrelevanten Beschwerden wurden in der Studie HZNP-TEP-403 über die beiden Domänen des GO-QoL direkt erfasst (siehe unten, Abschnitt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Eine Surrogatvalidierung mit einer Reduktion der Proptosis als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt legte der pU weder im Dossier noch im Zuge des Stellungnahmeverfahrens vor. Der Endpunkt Proptosis wird im vorliegenden Addendum daher nicht dargestellt.

Diplopiefreiheit

Das Vorliegen einer Diplopie (einschließlich Schweregrad) wurde in der Studie HZNP-TEP-403 anhand der Bahn-Gorman-Skala gemessen [9]:

- **Grad 0:** keine Diplopie
- **Grad 1:** intermittierend, d. h. Diplopie in primärer Blickposition, bei Müdigkeit oder beim Erwachen
- **Grad 2:** inkonstant, d. h. Diplopie in extremen Blickrichtungen
- **Grad 3:** konstant, d. h. kontinuierliche Diplopie in Primär- bzw. Leseposition

Der vom pU als vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie zu Woche 24 benannte Endpunkt entspricht einer Diplopiefreiheit (Grad 0) zu Woche 24. Sowohl in Modul 4 B als auch im Studienprotokoll ist das vollständige Ansprechen definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn einen Diplopie-Grad von > 0 aufwiesen und zu Woche 24 eine Diplopiefreiheit (Grad 0) erreichten. Davon abweichend legt der pU in Modul 4 B eine Auswertung vor, in die alle randomisierten Patientinnen und Patienten eingegangen sind, unabhängig davon, ob bei ihnen zu Beginn der Studie eine Diplopie vorlag oder nicht. Dies ist sachgerecht, da grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit der Erkrankung endokrine Orbitopathie eine Diplopie (Grad > 0) entwickeln können. Die im Protokoll der Studie HZNP-

TEP-403 prädefinierte Operationalisierung dieses Endpunkts hätte den Ausschluss von einem Großteil der Patientenpopulation (von Patientinnen und Patienten ohne Diplopie zu Studienbeginn: 67 % im Teprotumumab-Arm und 80 % im Placeboarm) zur Folge gehabt. Bei der vom pU in Modul 4 B vorgelegten Auswertung ist jedoch kritisch anzumerken, dass Patientinnen und Patienten ohne Diplopie zu Studienbeginn (Grad 0) bei Diplopiefreiheit zu Woche 24 als Non-Responder gewertet wurden. Sachgerecht wäre eine Wertung dieser Patientinnen und Patienten als Responder. Für den Endpunkt Diplopiefreiheit (Grad 0 zu Woche 24) wurden auf Basis der im Dossier vorliegenden Daten daher eigene Berechnungen durchgeführt, in der vorgenannte Patientinnen und Patienten als Responder gewertet wurden (siehe Tabelle 4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GO-QoL)

Beim GO-QoL handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit endokriner Orbitopathie [10-12]. Der Fragebogen setzt sich aus den Domänen visuelle Funktion und Erscheinungsbild mit insgesamt 16 Fragen zusammen. Pro Domäne werden 8 Fragen (Bezugszeitraum 1 Woche) auf einer 3-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Zur Bildung der Domänenscores werden jeweils die Punktwerte der Fragen 1 bis 8 (visuelle Funktion) und der Fragen 9 bis 16 (Erscheinungsbild) aufaddiert und anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Hierbei bedeutet ein höherer Domänenscore eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bildung eines Gesamtscores über alle 16 Fragen ist nicht validiert.

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers für beide Domänen post hoc Responderanalysen sowohl zur Verbesserung als auch zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) zu Woche 24 vor. Darüber hinaus liegen jeweils präspezifizierte stetige Analysen mittels MMRM zur mittleren Änderung gegenüber Studienbeginn bis Woche 24 vor.

Bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv im chronischen Stadium ist das Therapieziel eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daher wären für beide Domänen grundsätzlich Auswertungen zur Verbesserung zu Woche 24 sinnvoll. Anzumerken ist jedoch, dass sich in der Domäne visuelle Funktion in beiden Gruppen relevante Deckeneffekte zeigen. Wie in Abschnitt 2.1 bereits aufgeführt, zeigt sich zu Studienbeginn im Teprotumumab-Arm ein Domänenscore von 93,8 [81; 100] im Median [Q1; Q3] und im Placeboarm von 84,4 [72; 97]. Folglich ist eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn bei über 50 % der in die Studie HZNP-TEP-403 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht erreichbar. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Addendum die stetigen Auswertungen der beiden Domänen dargestellt.

Nebenwirkungen

Hörstörung (SMQ, HLT, UEs)

In Modul 4 B des Dossiers legt der pU Auswertungen für den Endpunkt Hörstörung vor. Hierbei führt der pU aus, den Endpunkt als UE von besonderem Interesse (UESI) über die SMQ Hör- und Gleichgewichtsstörung (breite Suche) a priori definiert und mittels MedDRA, Version 26.0, kodiert zu haben. Gemäß den Angaben im statistischen Analyseplan der Studie HZNP-TEP-403 war das UESI jedoch als SMQ Hörstörung und HLT Hörverluste gemäß MedDRA, Version 24.0, prädefiniert. Somit liegen diskrepante Angaben zur Operationalisierung des UESI Hörstörung in Modul 4 B des Dossiers und den Studienunterlagen vor, die Angaben zu den Ereignisraten stimmen jedoch überein. Dem vorliegenden Addendum wird die Operationalisierung aus den Studienunterlagen zugrunde gelegt.

Infusionsbedingte Reaktionen

In der Studie HZNP-TEP-403 waren infusionsbedingte Reaktionen als UESI „infusion reactions“ prädefiniert und sollten im elektronischen Erhebungsbogen (eCRF) notiert werden. Laut den Angaben im Studienprotokoll sollte die Erhebung potenzieller infusionsbedingter Reaktionen nach den ersten 3 Infusionen jeweils über einen Zeitraum von 60 Minuten nach Abschluss der Infusion erfolgen. Ab der 4. Infusion konnte der Zeitraum auf mindestens 30 Minuten verkürzt werden, sofern zuvor keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten waren. Bei sofortigen Überempfindlichkeitsreaktionen oder Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion war in der Studie HZNP-TEP-403 vor den Folgeinfusionen eine Prämedikation zur Vorbeugung von infusionsbedingten Reaktionen vorgesehen. Hierbei ist grundsätzlich anzumerken, dass der für die Studie festgelegte Zeitraum der Überwachung der Patientinnen und Patienten auf potenzielle Infusionsreaktionen zu kurz erscheint. Dies wird auch durch die Angabe in der Fachinformation zu Teprotumumab [13], dass die Patientinnen und Patienten während und bis 90 Minuten nach Abschluss einer Infusion engmaschig überwacht werden sollten, deutlich.

Aus dem eCRF geht hervor, dass zunächst ein UE-Eintrag erfolgte und anschließend abgefragt wurde, ob es sich dabei um eine infusionsbedingte Reaktion gehandelt hat. Auswertungen zu ebendieser Abfrage liegen nicht vor. Zu kritisieren ist, dass in der Studie HZNP-TEP-403 für die Einschätzung der Prüferinnen und Prüfer, ob ein UE als eine infusionsbedingte Reaktion einzuordnen ist, keine konkreten Kriterien vorgegeben waren (z. B. eine prädefinierte Liste mit bevorzugten Begriffen [Preferred Terms, PTs]). Der Aufbau des eCRF legt nahe, dass die zugrunde liegenden Symptome mit dem jeweiligen PT gemäß MedDRA kodiert wurden und keine Kodierung mit dem PT „Infusion related reaction“ vorgesehen war. Der pU führt in Modul 4 B des Dossiers aus, das UESI „infusion reactions“ post hoc als SMQ infusionsbedingte Reaktionen, gemäß MedDRA, Version 26.0, operationalisiert zu haben. Die vom pU genannte SMQ liegt in MedDRA, Version 26.0, jedoch nicht vor. Ein Abgleich mit dem Studienbericht zeigt, dass die in Modul 4 B für das UESI dargestellten Ergebnisse mit den Ergebnissen für das PT „Infusion related reaction“ übereinstimmen: Eine infusionsbedingte Reaktion wurde nur

bei 2 (4,9 %) Patientinnen und Patienten im Teprotumumab-Arm und 3 (15,0 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie HZNP-TEP-403 dokumentiert. Aufgrund des vorgenannten Vorgehens der Erfassung im eCRF liegt hierbei jedoch eine Untererfassung infusionsbedingter Reaktionen nahe.

Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Daten ermöglichen somit keine umfassende Bewertung der infusionsbedingten Reaktionen. Obwohl für den Endpunkt somit keine geeigneten Daten vorliegen, ist auf Basis der vorliegenden Angaben davon auszugehen, dass die Symptome, die in der Studie HZNP-TEP-403 als Infusionsreaktionen auftraten, in die Auswertungen der UEs eingegangen sind.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität ^a	Diplopiefreiheit	Orbitale Schmerzen (VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GO-QoL)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Hörstörung ^c (SMQ, HLT, UEs)	Infusionsbedingte Reaktionen	Weitere spezifische UEs
HZNP-TEP-403	N	N	N	N	H ^d	N	N	N	N	– ^e	– ^f

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 c. operationalisiert über die SMQ Hörstörung und den HLT Hörverluste
 d. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten ohne Post-Baseline-Erhebung, bei denen die Änderung im Vergleich zu Studienbeginn für den 1. Erhebungszeitpunkt nach Baseline-Erhebung auf 0 gesetzt wurde
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 im vorliegenden Addendum
 f. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; H: hoch; HLT: High Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (GO-QoL) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch eingeschätzt. Dies ist in einem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils von Patientinnen und Patienten ohne Post-Baseline-Erhebung, bei denen jeweils die Änderung gegenüber Studienbeginn für den 1. Erhebungszeitpunkt nach der Baseline-Erhebung auf 0 gesetzt wurde, begründet.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Teprotumumab mit Placebo aus der Studie HZNP-TEP-403 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, sofern notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird bei einer statistisch signifikanten Mittelwertdifferenz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie	Teprotumumab		Placebo		Teprotumumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Endpunkt					
Woche 24					
HZNP-TEP-403					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	41	0 (0)	20	0 (0)	–
Morbidität					
Diplopiefreiheit	39	31 (79,5) ^c	20	16 (80,0) ^c	0,99 [0,76; 1,30] ^c ; > 0,999
Nebenwirkungen					
UEs ^d (ergänzend dargestellt)	41	33 (80,5)	20	16 (80,0)	–
SUEs	41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]; 0,734
schwere UEs ^e	41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]; 0,734
Abbruch wegen UEs	41	1 (2,4)	20	1 (5,0)	0,49 [0,03; 7,40]; 0,734
Hörstörung ^f (SMQ, HLT, UEs)	41	9 (21,9)	20	2 (10,0)	2,20 [0,52; 9,23]; 0,299
infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten ^g				
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])					
b. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.					
c. eigene Berechnung; Patientinnen und Patienten mit Diplopiefreiheit (Grad 0) zu Woche 24 werden als Responder gewertet, unabhängig davon, ob bei ihnen zu Studienbeginn eine Diplopie (Grad > 0) vorlag oder nicht					
d. einschließlich Ereignisse, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomen der Grunderkrankung zugeordnet werden können					
e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
f. operationalisiert über die SMQ Hörstörung und den HLT Hörverluste					
g. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.2.1 im vorliegenden Addendum					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Teprotumumab			Placebo			Teprotumumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
HZNP-TEP-403							
Morbidität							
orbitale Schmerzen (VAS) ^c	42	6,8 (13,7)	-5,6 (1,3) ^d	20	15,9 (27,0)	-2,4 (2,0) ^e	-3,27 [-8,07; 1,54]; 0,179
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
GO-QoL ^f							
visuelle Funktion	42	86,4 (20,0)	7,4 (1,4) ^g	20	81,4 (18,8)	2,5 (2,0) ^e	4,94 [0,00; 9,87]; 0,050 ^h SMD: 0,54 [-0,00; 1,08]
Erscheinungsbild	42	46,4 (29,5)	8,2 (2,3) ^g	20	40,0 (28,6)	5,2 (3,3) ^e	2,92 [-5,25; 11,09]; 0,478
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden b. MMRM der mittleren Änderungen mit Wert zu Studienbeginn, Visite, Behandlung, Interaktion zwischen Visite und Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Wert zu Studienbeginn als Kovariaten; Bei Patientinnen und Patienten ohne Post-Baseline-Erhebung wurde die Änderung im Vergleich zu Studienbeginn zum 1. Erhebungszeitpunkt nach Baseline-Erhebung auf 0 gesetzt. c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich: 0 mm bis 100 mm). d. Für maximal 2 (5) Patientinnen und Patienten lag keine Post-Baseline-Erhebung vor. e. Es lag für alle Patientinnen und Patienten mindestens 1 Post-Baseline-Erhebung vor. f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich: 0 bis 100). g. Für 3 (7) Patientinnen und Patienten lag keine Post-Baseline-Erhebung vor. h. ungerundeter p-Wert < 0,05 GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala							

Mortalität

Gesamt mortalität

In beiden Behandlungsgruppen traten bis Woche 24 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Diplopiefreiheit

Für den Endpunkt Diplopiefreiheit zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Orbitale Schmerzen (VAS)

Für den Endpunkt orbitale Schmerzen, erhoben mit einer 10-cm-VAS, zeigt sich bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GO-QoL)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Domäne visuelle Funktion und über die Domäne Erscheinungsbild des GO-QoL erhoben.

Für die Domäne visuelle Funktion zeigt sich bis Woche 24 ein statistisch signifikanter, aber bei Betrachtung der SMD nicht relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da das 95 %-KI des Effekts nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von $[-0,2; 0,2]$ liegt. Für die Domäne Erscheinungsbild zeigt sich bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich zu Woche 24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Hörstörung (SMQ, HLT, UEs)

Für den Endpunkt Hörstörung zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten Daten vor.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere liegt nicht vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der zuvor beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich in der Studie HZNP-TEP-403 in keinem der dargestellten Endpunkte Vor- oder Nachteile von Teprotumumab im Vergleich mit Placebo.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Teprotumumab (endokrine Orbitopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 10.07.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-18>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Teprotumumab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 10.07.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1317/2026-07-06_Wortprotokoll_Teprotumumab_D-1296.pdf.
3. 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>.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. Thyroid 2008; 18(3): 333-346. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0315>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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.
8. Amgen. Teprotumumab (TEPEZZA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 14.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1317/>.
9. Bartalena L, Wiersinga WM. Proposal for Standardization of Primary and Secondary Outcomes in Patients with Active, Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J 2020; 9(Suppl 1): 3-16. <https://doi.org/10.1159/000510700>.
10. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54(3): 391-398. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x>.
11. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW et al. Test-retest reliability of the GO-QOL: a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy. J Clin Epidemiol 1999; 52(9): 875-884. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00069-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00069-4).

12. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW et al. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. Br J Ophthalmol 1998; 82(7): 773-779. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.7.773>.
13. Amgen. Tepezza 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ergebnisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teprotumumab N = 41	Placebo N = 20
HZNP-TEP-403		
Gesamtrate UEs^c	33 (80,5)	16 (80,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (46,3)	4 (20,0)
Muskelkrämpfe	17 (41,5)	2 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (26,8)	7 (35,0)
Diarrhöe	8 (19,5)	4 (20,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (34,1)	5 (25,0)
COVID-19	6 (14,6)	2 (10,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,4)	2 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (26,8)	6 (30,0)
Kopfschmerzen	7 (17,1)	2 (10,0)
Schwindelgefühl	2 (4,9)	2 (10,0)
Augenerkrankungen	12 (29,3)	4 (20,0)
Augenschmerzen	5 (12,2)	1 (5,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (26,8)	4 (20,0)
Ohrenbeschwerden	2 (4,9)	2 (10,0)
Tinnitus	2 (4,9)	2 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (12,2)	5 (25,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (4,9)	3 (15,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (24,4)	3 (15,0)
Ermüdung	9 (21,9)	2 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (24,4)	0 (0)
Trockene Haut	5 (12,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (14,6)	3 (15,0)
Untersuchungen	4 (9,8)	3 (15,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (9,8)	2 (10,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (2,4)	2 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. einschließlich Ereignisse, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomen der Grunderkrankung zugeordnet werden können COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teprotumumab N = 41	Placebo N = 20
SOC^b		
PT^b		
HZNP-TEP-403		
Gesamtrate SUEs	1 (2,4)	1 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (5,0)
Diabetische Ketoazidose	0 (0)	1 (5,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 8: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teprotumumab N = 41	Placebo N = 20
SOC^b		
PT^b		
HZNP-TEP-403		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	1 (2,4)	1 (5,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (5,0)
Diabetische Ketoazidose	0 (0)	1 (5,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 9: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Teprotumumab vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Teprotumumab N = 41	Placebo N = 20
HZNP-TEP-403		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (2,4)	1 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (5,0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0 (0)	1 (5,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (2,4)	0 (0)
Schallleitungsschwerhörigkeit	1 (2,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		