

Beschluss zu Teprotumumab (TEPEZZA®)

| | | |
|--|--|-----------------------------|
| Teprotumumab wird für die Behandlung der aktiven moderaten bis schweren endokrinen Orbitopathie bei Erwachsenen nicht empfohlen . | | |
| Medizinisch-therapeutischer Zusatznutzen: | Zugrundliegende wissenschaftliche Evidenz: | Wirtschaftlichkeit: |
| <i>nicht vollumfänglich quantifizierbar vergleichsweise Zuordnung zu Kategorie 3 (moderater Zusatznutzen)</i> | <i>1 indirekter Therapievergleich vs. standard of care Evaluierung: 3 indirekte Therapievergleiche vs. standard of care</i> | <i>nicht wirtschaftlich</i> |
| Bei diesem Beschluss handelt es sich um die Evaluierung des initialen Beschlusses zu Teprotumumab vom 25.06.2025. Dieser wurde um ein Literaturupdate der klinischen Evidenz zu Teprotumumab ergänzt. Zusätzlich wurden auf Basis des nun für Österreich verfügbaren Listenpreises Preisverhandlungen mit dem Unternehmen und eine Prüfung der Wirtschaftlichkeit durchgeführt. | | |
| Datum der Empfehlung: 15.04.2026 | | |
| Geplante Evaluierung der Empfehlung: Q3/2030 – Q2/2031 | | |

Anwendungsempfehlung

Das **Bewertungsboard empfiehlt die Anwendung von Teprotumumab** zur Behandlung der aktiven moderaten bis schweren endokrinen Orbitopathie (EO) bei Erwachsenen **derzeit nicht**.

Evaluierung

Eine neuerliche Evaluierung wird **ab Q3/2030** empfohlen, um die gesetzlichen Voraussetzungen einer Evaluierung innerhalb von fünf Jahren (bis Q2/2031) zu erfüllen.

Begründung:

1. Health Technology Assessment (HTA) und wissenschaftliche Grundlagen

Im **klinischen Teil des HTA-Berichts** wurde die wissenschaftliche Evidenz für die Anwendung von Teprotumumab zur Behandlung der aktiven moderaten bis schweren EO untersucht.¹ In den beiden herangezogenen randomisierten, kontrollierten Phase-3 Studien (OPTIC², OPTIC-J³) konnten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen unter Teprotumumab hinsichtlich der Proptose-Ansprechrates (83–89 % vs. 10–11 % bei Placebo, $p < 0,001$) in Woche 24 gezeigt werden.^{2,3} Ebenso wiesen die mit Teprotumumab behandelten Patient:innen statistisch signifikant bessere Ergebnisse bei der CAS-Ansprechrates (59 % vs. 21–22 % bei Placebo) und der Lebensqualität (13,79-17,39 Punkte vs. 4,43-6,39 Punkte auf dem Graves' Ophthalmopathy Quality of Life Questionnaire (GO-QoL) Fragebogen) auf.^{2,3} Eine monozentrische Beobachtungsstudie stellte fest, dass 26 % (11 von 42) der mit Teprotumumab behandelten Patient:innen einen erneuten Krankheitsschub innerhalb einer mindestens 6 Monate dauernden Follow-Up-Periode erlitten.⁴ In einer einarmigen Open-Label-Erweiterungsstudie der OPTIC-Studie (OPTIC-X⁵) wurden OPTIC-Patient:innen, die Placebo erhielten, sowie

OPTIC-Patient:innen, die nach der Teprotumumab-Therapie einen erneuten Krankheitsschub erlitten (10 von 34 Patient:innen; 29,4 %), mit Teprotumumab behandelt. In der OPTIC-X Studie zeigten 62,5 % der Patient:innen mit Krankheitsschub ein Proptose-Ansprechen, während 89,2 % der Erstanwender:innen auf die Teprotumumab-Therapie ansprachen.⁵

Bislang sind keine Studien verfügbar, die einen direkten Vergleich von Teprotumumab mit der Standardtherapie (intravenös (i. v.) verabreichte Glukokortikoide) untersuchten. Es gibt einen indirekten Vergleich zwischen Teprotumumab und i. v. Methylprednisolon, der jedoch aufgrund der methodischen Limitationen ein wenig robustes Ergebnis liefert.⁶

Die Sicherheit von Teprotumumab wurde in vier eingeschlossenen Studien untersucht.²⁻⁵ Als häufigste unerwünschte Wirkungen von Teprotumumab wurden Muskelkrämpfe, Haarausfall, Übelkeit und Müdigkeit beobachtet. Bei 12-15 % der mit Teprotumumab behandelten Patient:innen traten Hörbeeinträchtigungen auf, welche in einigen Fällen langanhaltend bzw. irreversibel waren.¹

Zum Zeitpunkt der initialen Bewertung von Teprotumumab im Juni 2025 lag weder ein offizieller Preis für Österreich vor noch war die Marktverfügbarkeit von Teprotumumab gegeben, sodass die Wirtschaftlichkeit nicht abschließend beurteilt werden konnte. Nachdem der Zulassungsinhaber angekündigt hatte, Teprotumumab im März 2026 auf den österreichischen Markt zu bringen, wurde entsprechend des initialen Beschlusses die **Evaluierung von Teprotumumab** gestartet. Hierzu wurde am 22.01.2026 ein Update der Literatursuche durchgeführt. Dabei wurden drei neue indirekte Vergleichsstudien und fünf Publikationen mit neuen Daten zu Sicherheitsaspekten identifiziert. In einer retrospektiven Kohortenstudie bei Patient:innen mit EO zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Teprotumumab und i. v. Methylprednisolon hinsichtlich der Gesamtinzidenz nachfolgender EO-bezogener Interventionen.⁷ Ein weiterer, allerdings ebenso indirekter Vergleich zeigte, dass Teprotumumab im Vergleich zu i. v. Methylprednisolon und Placebo mit Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GO-QoL) bei Patient:innen mit moderater

bis schwerer aktiver EO assoziiert war, während i. v. Methylprednisolon keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo zeigte.⁸ In einer Netzwerk-Metaanalyse zeigte Teprotumumab eine Verbesserung der Gesamtansprechrate, eine Senkung des CAS und eine Verringerung der Proptose.⁹ Die Publikationen mit neuen Daten zu Sicherheitsaspekten weisen darauf hin, dass die Behandlung mit Teprotumumab mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das erstmalige Auftreten audiologischer Symptome,¹⁰ sensorineuralen Hörverlust^{11, 12} und Tinnitus¹² im Vergleich zu nicht exponierten Patient:innen assoziiert war. Im Vergleich zur Glukokortikoid-Therapie zeigte Teprotumumab ein verringertes Risiko für kardiovaskuläre, renale und infektiöse Ereignisse, jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für otologische Ereignisse.¹³ Ototoxizität trat in einer systematischen Übersichtsarbeit in 41 % der mit Teprotumumab behandelten Patient:innen auf.¹⁴

Im **ökonomischen Teil des HTA** wurde der Budget Impact für Österreich ursprünglich auf Basis eines umgerechneten Platzhalterpreises aus den USA berechnet.¹ Zum Zeitpunkt der Evaluierung im März 2026 lag nun der offizielle österreichische Listenpreis von Teprotumumab vor. Die Budget-Impact-Analyse wurde daher mit dem aktuellen Preis, aber ohne Veränderung der weiteren Parameter des Modells neu berechnet. Der österreichische Listenpreis beträgt 7.416,17 Euro pro Einzelpackung mit 500 mg Teprotumumab-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Bei einem vollständigen Behandlungszyklus eines bzw. einer Erwachsenen mit 75 kg Körpergewicht ergibt sich ein Preis von 170.572 Euro. Die gesamten Medikamentenkosten für einen einmaligen Behandlungszyklus betragen jährlich 7,7 Millionen Euro und für drei Jahre ca. 23 Millionen Euro, wenn pro Jahr 45 Patient:innen mit Teprotumumab behandelt werden. Nach Addition der zusätzlichen Kosten für eine Teprotumumab-Therapie (z. B. für Verabreichung und Nachbehandlung) belaufen sich die Drei-Jahres-Kosten für Teprotumumab auf ca. 54,5 Millionen Euro, während die Drei-Jahres-Kosten der Standardtherapie nur knapp ein Drittel (19,4 Millionen Euro) der Kosten ausmachen.¹

Der Zulassungsinhaber hat trotz Aufforderung kein pharmakoökonomisches Modell vorgelegt und durch die systematische Literatursuche wurden keine publizierten pharmakoökonomischen Evaluationen identifiziert. Daher ist die Kosten-Effektivität von Teprotumumab aktuell nicht beurteilbar. Die kanadische Arzneimittelagentur arbeitet derzeit an einer Rückerstattungsempfehlung zu Teprotumumab – Ergebnisse hierzu sind allerdings noch ausständig.¹⁵

2. Expert:inneneinschätzung, Stellungnahmen und Verhandlungsbericht

Im Rahmen des ursprünglichen Verfahrens wurden **klinische Expert:innen** konsultiert, deren Einschätzungen wie folgt zusammengefasst werden. Für die intravenöse Glukokortikoidtherapie, die die derzeitige Standardtherapie zur Behandlung von Patient:innen mit aktiver moderater bis schwerer EO darstellt, liegen langjährige positive Erfahrungen aus der klinischen Praxis vor. Mit dieser Behandlung kann in Österreich in einem Großteil der Fälle ein sehr gutes Ansprechen und eine Verbesserung der Erkrankung erreicht werden. Die EUGOGO-Leitlinie, die für klinische Expert:innen in Österreich als Referenz gilt, empfiehlt Teprotumumab derzeit als Zweitlinientherapie.¹⁶ Auch von Seiten der Kommission für okuloplastische Chirurgie der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft wurde hinsichtlich der Anwendung von Teprotumumab in der entsprechenden Indikation auf die aktuellen Empfehlungen der EUGOGO-Leitlinie verwiesen. Insbesondere könnte Teprotumumab laut Expert:innen bei Patient:innen mit Unverträglichkeit, Kontraindikation oder Nicht-Ansprechen (Therapieversagen) von Glukokortikoiden eine Rolle spielen. Ebenso merkten Expert:innen an, dass hochinvasive (z. B. operative) Maßnahmen mit dieser weiteren Therapiealternative fallweise vermieden werden könnten. Kliniker:innen wiesen auch auf die heterogene Behandlungslage in Österreich hin, in der in unterschiedlichem Maße auch der Einsatz von off-Label Präparaten gemäß der EUGOGO-Leitlinie eine Behandlungsalternative bieten kann. Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit

verweist neben österreichischen klinischen Expert:innen auch die EUGOGO-Leitlinie auf das mögliche Auftreten von Hörbeeinträchtigungen im Rahmen der Therapie mit Teprotumumab. Aus diesem Grund wurden audiometrische Untersuchungen, sowie ein engmaschiges Monitoring der behandelten Patient:innen von den Expert:innen empfohlen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Behandler:innen in Spezialzentren wurde insbesondere im Rahmen der Indikationsstellung (Eignung für die Therapie) und des Monitorings während und nach der Therapie mit Teprotumumab als relevant erachtet. Aus Sicht der klinischen Expert:innen sollen neben der Erhebung von Patient:innen-Charakteristika und Informationen zur Therapie mit Teprotumumab (u. a. Dosierung, Dauer und Ansprechen) auch der Leidensdruck mittels GO-QoL-Fragebogen, das Vorhandensein von Diplopie und die Notwendigkeit allfälliger Folgebehandlungen in einem anwendungsbegleitenden Register erfasst werden. Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten nach Abschluss der Behandlung wurde dabei als notwendig erachtet.

Die im Lauf des ursprünglichen Verfahrens **eingeholten Stellungnahmen der Patient:innen** zeigten, dass der Alltag mit der Erkrankung als belastend erlebt wird, da erhebliche Einschränkungen hinsichtlich der Lebensqualität der Patient:innen bestehen und insbesondere langwierige Diagnosewege die entsprechende Indikationsstellung erschweren. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass mit derzeit verfügbaren Therapieoptionen in einigen Fällen keine ausreichende Verbesserung der krankheitsrelevanten Parameter erzielt werden kann und insbesondere operative Maßnahmen oft lange und schwierige Rekonvaleszenz-Phasen nach sich ziehen können. Daher wurden in der konsolidierten Stellungnahme der Patienten-anwaltschaften diese mit der Therapie mit Teprotumumab verbundenen Erwartungen hinsichtlich der Möglichkeit zur Vermeidung allfälliger operativer Eingriffe und damit einhergehender Schmerzen und Risiken thematisiert. Der Bedarf zur Anwendung des Arzneimittels wurde insbesondere auch für Patient:innen hervorgehoben, bei denen andere Behandlungsmöglichkeiten starke Nebenwirkungen hervorrufen beziehungsweise eine Heilung oder Linderung der Erkrankung nicht möglich ist. Aus der

konsolidierten Stellungnahme ging außerdem hervor, dass der Wunsch nach einer interdisziplinären Betreuung und einem engmaschigen Monitoring samt Nachsorge besteht, um möglichen Nebenwirkungen des neuen Präparats, etwa einer Hörbeeinträchtigung, zu begegnen. Die Patientenanwaltschaft hat im Zuge der Evaluierung von einer weiteren Stellungnahme abgesehen.

Laut **Verhandlungsbericht** wurde vom vertriebsberechtigten Unternehmen ein vertrauliches Angebot zu einem niedrigeren Preis als dem Listenpreis für Teprotumumab gestellt, das eine Verwendung in der Erstlinie bei Patient:innen mit sehr rasch fortschreitender Proptose um +2 mm vorsieht. Es existieren jedoch keine prospektiven, validen Studiendaten, die eine Erstlinientherapie mit Teprotumumab ausschließlich auf Basis einer Proptoseprogression begründen. Auch wenn in den Studien unter Teprotumumab hohe Proptose-Responderraten gezeigt wurden, erlaubt dies keine direkte Schlussfolgerung, dass eine frühe Anwendung bei rascher Progression ohne vorherige Standardtherapie klinisch überlegen ist. Obwohl es eine Einigung im Sinne des Unternehmens zu den Formulierungen der Anwendungskriterien bezüglich der Schilddrüsenfunktion und der Hörverminderung gab, wurde kein günstigerer Preis als der Listenpreis für eine Verwendung ohne das Erstlinienkriterium angeboten. Trotz mehrfacher Aufforderung wurde seitens des Unternehmens keine pharmakoökonomische Studie vorgelegt, die den deutlich höheren Preis gegenüber der Vergleichstherapie rechtfertigen würde. Die Wirtschaftlichkeit kann daher nicht abschließend beurteilt werden. Vor dem Hintergrund der erheblichen Kostendifferenz zu den verfügbaren therapeutischen Alternativen ist jedoch davon auszugehen, dass die Wirtschaftlichkeit von Teprotumumab weder auf Basis des vorliegenden Listenpreises noch auf Basis des günstigeren Angebots gegeben ist.

3. Beurteilung des medizinisch-therapeutischen Zusatznutzens und der Wirtschaftlichkeit durch das Bewertungsboard

Der relative medizinisch-therapeutische Zusatznutzen von Teprotumumab gegenüber der Standardtherapie mit intravenös verabreichten Glukokortikoiden ist mangels der entsprechenden wissenschaftlichen Datengrundlage nicht vollumfänglich quantifizierbar. Die vorliegenden indirekten Vergleichsstudien legen zwar eine Überlegenheit von Teprotumumab bei gewissen Endpunkten nahe, sind jedoch mit erheblichen methodischen Limitationen und großen Unsicherheiten behaftet, weshalb keine ausreichend validen Schlüsse zur vergleichenden Wirksamkeit gezogen werden können. In diesem Fall hat gemäß § 1 Abs 1 Z 6 der Ausführungsbestimmungen zur wissenschaftlichen Methodik gemäß § 13 Abs 4 der Geschäftsordnung des Bewertungsboards eine vergleichsweise Einstufung des Zusatznutzens zu erfolgen. Teprotumumab wird daher als Arzneimittel mit **vergleichsweise moderatem medizinisch-therapeutischen Zusatznutzen** gegenüber der Standardtherapie (Kategorie 3) gemäß § 1 Abs 1 Z 3 der Ausführungsbestimmungen eingestuft. Auch die im Rahmen der Evaluierung identifizierten Publikationen erlauben keine dazu abweichende Einstufung von Teprotumumab.

Da der medizinisch-therapeutische Zusatznutzen von Teprotumumab nicht vollumfänglich quantifizierbar ist, kann gemäß § 3 Abs 3 der Ausführungsbestimmungen zur wissenschaftlichen Methodik gemäß § 13 Abs 4 der Geschäftsordnung des Bewertungsboards auch die **Wirtschaftlichkeit nicht abschließend beurteilt werden**. Laut § 3 Abs 2 Z 3 der Ausführungsbestimmungen ist bei einem vorliegenden moderaten Zusatznutzen (Kategorie 3) jedenfalls von der Wirtschaftlichkeit auszugehen, wenn die Kosten des bewerteten Arzneimittels annähernd gleich hoch wie die Kosten der therapeutischen Alternativen sind.

Sowohl mit dem Listenpreis, als auch mit dem vom Unternehmen angebotenen niedrigeren Preis bei Aufnahme des Erstlinienkriteriums ergeben sich jedoch beträchtlich (bis zu dreimal) höhere Kosten als mit der Vergleichstherapie. Gemäß § 3 Abs 1 der Ausführungsbestimmungen ist die abschließende Beurteilung der

Wirtschaftlichkeit eine Ermessensentscheidung des Bewertungsboards in Zusammenschau der medizinisch-therapeutischen Bewertung, der Anwendungskriterien und der angebotenen vertraglichen und finanziellen Konditionen. Zusätzlich können weitere insbesondere ethische oder gesellschaftlich relevante Aspekte in die Abwägung einbezogen werden, wie die Schwere der Erkrankung, die Seltenheit der Erkrankung und die Verfügbarkeit sowie das Preisniveau von therapeutischen Alternativen. Seitens der Mitglieder des Bewertungsboards wird auf Basis aller vorliegenden Informationen eine Beurteilung von Teprotumumab als **nicht wirtschaftlich** ausgesprochen.

Quellenverzeichnis:

1. AIHTA Appraisal Board Author Group. Teprotumumab (TEPEZZA®) für die Behandlung der moderaten bis schweren endokrinen Orbitopathie. Decision Support Document for the Austrian Appraisal Board 003; 2025. Vienna: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. <https://eprints.aihta.at/1560/>. Published June 26, 2025. Accessed March 23, 2026.
2. 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. doi:10.1056/NEJMoa1910434
3. Hiromatsu Y, Ishikawa E, Kozaki A, et al. A randomised, double-masked, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of teprotumumab for active thyroid eye disease in Japanese patients. *Lancet Reg Health West Pac*. 2025;55:101464. Published 2025 Jan 18. doi:10.1016/j.lanwpc.2025.101464
4. Chen Y, Linaburg T, Wang S, et al. Observational Characterization of the Retreatment Course of Patients With Thyroid Eye Disease. *J Neuroophthalmol*. 2025;45(3):338-342. Published 2025 Jan 9. doi:10.1097/WNO.0000000000002280
5. Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology*. 2022;129(4):438-449. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.017
6. Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, et al. Proptosis and Diplopia Response With Teprotumumab and Placebo vs the Recommended Treatment Regimen With Intravenous Methylprednisolone in Moderate to Severe Thyroid Eye Disease: A Meta-analysis and Matching-Adjusted Indirect Comparison. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(4):328-335. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.6284
7. Choi S, Shah SV, Chandraparnik P, et al. Corticosteroids Versus Teprotumumab for the Treatment of Thyroid Eye Disease. Does Either Mitigate the Need for Additional Treatments? *Thyroid*. Published online December 17, 2025. doi:10.1177/10507256251408731
8. Kahaly GJ, Xi A, Barretto N, et al. Teprotumumab Improves Quality of Life in Thyroid Eye Disease: Meta-analysis and Matching-adjusted Indirect Comparison. *J Endocr Soc*. 2025;9(6):bvaf063. Published 2025 Apr 8. doi:10.1210/jendso/bvaf063
9. Xu Y, Liu R, Huang L, et al. Comprehensive Comparisons of Different Treatments for Active Graves Orbitopathy: A Systematic Review and Bayesian Model-Based Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(6):1792-1801. doi:10.1210/clinem/dgae877
10. Markle JC, Johannis A, Shaia JK, Benito D, Talcott KE, Singh RP. Risk of audiologic side effects with teprotumumab treatment for thyroid eye disease: propensity matched analysis. *Eye (Lond)*. 2025;39(6):1107-1114. doi:10.1038/s41433-024-03531-1
11. Barnett MJL, Lam J, Jara-Tantoco MN, Casipit C, Eidbo S, Anastasopoulou C. Teprotumumab and sensorineural hearing loss: a propensity score-matched retrospective cohort study. *Endocr Connect*. 2025;14(7):e250293. Published 2025 Jul 30. doi:10.1530/EC-25-0293
12. Hori K, Wenger T, Davuluru S, Zhang-Nunes S, Choi JS. Otologic Symptoms in Patients Treated With Teprotumumab: A Multi-Institutional National Cohort Study. *Laryngoscope*. 2026;136(1):395-402. doi:10.1002/lary.70045
13. Lo JE, Freitag SK, Liu CY, Barbesino G, Ma KS. Long-term Cardiovascular, Renal, and Safety Outcomes of Teprotumumab versus Systemic Glucocorticoids in Thyroid Eye Disease: A Target Trial Emulation. *Ophthalmology*. 2025;132(10):1142-1151. doi:10.1016/j.ophtha.2025.05.012
14. Wong K, Arya P, Salmeron Y, et al. Patterns of Teprotumumab-Induced Hearing Dysfunction: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025;173(3):539-545. doi:10.1002/ohn.955
15. CADTH information on the Reimbursement Review on Teprotumumab. <https://www.cda-amc.ca/teprotumumab>. Accessed March 25, 2026
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. Published 2021 Aug 27. doi:10.1530/EJE-21-0479