

Medicinrådets vurdering af teprotumumab til behandling af aktiv moderat til svær Graves' orbitopati

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 28.oktober 2026

Ikrafttrædelsesdato 28. oktober 2026

Dokumentnummer 260126

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Teprotumumab (Tepezza)

Indikation Behandling af voksne med moderat til svær Graves' orbitopati

Lægemiddelfirma Amgen

ATC-kode L04AG13

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 13. januar 2026

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 2. juni 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 18. september 2026

Rådets anbefaling 28. oktober 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger (105 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende endokrinologiske sygdomme (undtaget diabetes)



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. oktober 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet teprotumumab til behandling af patienter med aktiv moderat til svær Graves' orbitopati (GO). Teprotumumab har EMA-godkendelse til moderat til svær GO, men vurderingen er afgrænset til patienter med aktiv moderat til svær GO.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Moderat til svær GO

GO er en autoimmun ekstrathyroideal manifestation ved Graves' sygdom, hvor inflammation og remodellering af væv i orbita kan medføre proptose (frembulning af øjeæblet), diplopi (dobbeltsyn), smerter, rødme, hævelse og i svære tilfælde synstruende komplikationer. Ved moderat til svær GO har sygdommen betydelig indvirkning på daglig funktion og livskvalitet og kan berettige immunsuppressiv behandling eller kirurgi. Sygdommen påvirker både patienternes fysiske funktionsevne, psykiske trivsel og sociale liv. Især smerter, proptose, diplopi og ændringer i udseendet påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

Sygdommen forløber typisk med en aktiv inflammatorisk fase (typisk 1-3 år) efterfulgt af en inaktiv fase, men ved moderat til svær GO ses ofte vedvarende anatomiske og funktionelle senfølger i den inaktive fase. Tidlig diagnostik og henvisning til specialiserede centre anses generelt for væsentlig, da behandlingseffekten typisk er mindre ved sen igangsættelse.

I Danmark vurderes der at være omkring 85 nye patienter årligt med aktiv moderat til svær GO, hvoraf 70 (med gradvist optag fra 10 i år 1) forventes at modtage behandling med teprotumumab ved anbefaling.

Teprotumumab

Teprotumumab er et nyt lægemiddel med indikation til behandling af voksne med moderat til svær GO. Ansøgningen er rettet mod patienter med aktiv sygdom. Det gives som intravenøs infusion i et fast behandlingsforløb over 24 uger, bestående af i alt 8 infusioner givet hver 3. uge. Første dosis er 10 mg/kg, efterfulgt af 20 mg/kg ved de efterfølgende infusioner. Teprotumumab virker ved at hæmme insulin-like growth factor 1 receptoren, som er involveret i sygdomsprocessen.

Nuværende behandling i Danmark

Hos patienter med aktiv moderat til svær GO er førstevalgsbehandlingen intravenøs methylprednisolon (IVMP), som gives som ugentlige infusioner over et 12-ugers behandlingsforløb i en kumuleret dosis på 4,5 g (500 mg ugentligt i 6 uger efterfulgt af 250 mg ugentligt i 6 uger). I nogle tilfælde gives IVMP i længere tid end 12 uger. For ca. 50 % af patienterne kombineres IVMP med mycophenolat.



Ved utilstrækkelig effekt eller bivirkninger af IVMP kan der efterfølgende anvendes anden immunmodulerende behandling (primært off-label tocilizumab), orbital strålebehandling eller kirurgi.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af effekten på diplopi, proptose og helbredsrelateret livskvalitet af teprotumumab over for komparatoren, IVMP, er baseret på uforankrede matching adjusted indirect comparisons (MAIC). I MAIC'erne indgår indviddata fra to placebokontrollerede, randomiserede studier (et fase 2-studie og et fase 3-studie kaldet OPTIC) af teprotumumab til aktiv moderat til svær GO og resultater fra metaanalyser af IVMP til aktiv moderat til svær GO.

Den gennemsnitlige forskel i forbedring af proptose (ved uge 24 for teprotumumab og uge 12 for IVMP) blev estimeret til at [redacted] for teprotumumab og [redacted] for IVMP, og den gennemsnitlige forskel mellem de to behandlinger blev estimeret til at være [redacted]. Andelen med diplopi-respons (mindskning i dobbeltsyn (ved uge 24 for teprotumumab og uge 12 for IVMP)) blev estimeret til at være [redacted] for teprotumumab og [redacted] for IVMP, og odds ratioen var [redacted].

I en uforankret MAIC var teprotumumab associeret med større forbedringer i det sygdomsspecifikke instrument GO-QoL-score sammenlignet med IVMP. Den gennemsnitlige forskel mellem teprotumumab og IVMP var 13,26 point (95 % CI: 7,44; 19,09), og den mindste kliniske relevante forskel angives til 6 point. Det generiske instrument EQ-5D-5L til måling af helbredsrelateret livskvalitet blev ikke anvendt i de to teprotumumab-studier, der indgår i MAIC'en, men indgår i et japansk teprotumumab-studie kaldet OPTIC J. I OPTIC-J havde placeboarmen højere EQ-5D-5L ved baseline end teprotumumab-armen, mens EQ-5D-5L ved de øvrige måletidspunkter var sammenlignelig mellem armene. Baseret på resultaterne for GO-QoL vurderer Medicinrådet, at teprotumumab kan forbedre den helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med IVMP.

Der er ikke udarbejdet en MAIC for effektmålene sygdomsopblussen og *Clinical Activity Score* (CAS), som er et mål for smerter, rødme og hævelse i den akutte fase. Da sygdomsopblussen er defineret forskelligt på tværs af studierne er det meget usikkert, om der er forskel mellem de to behandlinger. Medicinrådet vurderer, at der ud fra det nuværende evidensgrundlag ikke kan antages at være forskel i sygdomsopblussen. Det er også meget usikkert, om der er forskel i CAS-udviklingen mellem teprotumumab og IVMP, da der ikke er lavet sammenligninger, der tager højde for forskellene mellem studiepopulationerne.

Hørepåvirkning er en væsentlig bivirkning ved teprotumumab. Metaanalyser har estimeret incidensen af hørepåvirkning til 27 % og tinnitus til 12 %, og hørepåvirkningen kan være vedvarende efter behandlingsophør. Dette kan ligeledes påvirke helbredsrelateret livskvalitet for teprotumumab i en negativ retning, som ikke forventes at være indfanget i det sygdomsspecifikke instrument. Der er dog også væsentlige



bivirkninger (fx leverpåvirkning, vægtøgning og forhøjet blodtryk) ved IVMP, og det er ikke muligt at konkludere, hvilken behandling der samlet set er forbundet med den mindst favorable bivirkningsprofil.

Der er også væsentlig usikkerhed ved den uforankrede MAIC. Medicinrådet vurderer, at patientpopulationerne trods vægtning på flere relevante variable ikke er fuldt sammenlignelige, da der ikke blev justeret for etnicitet og sygdomsvarighed, som potentielt kan have betydning for sygdomspræsentation og behandlingseffekt. På baggrund af den mindre udtalte proptoseeffekt af teprotumumab i det japanske OPTIC J end i fase 2-studiet og OPTIC vurderer Medicinrådet, at den indirekte sammenligning, som ikke inkluderer OPTIC J, men samtidig inkluderer flere asiatiske studier af komparatoren, kan være *biased* til teprotumumabs fordel. Dette kan bidrage til en overestimeret QALY-gevinst.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model, som estimerer omkostningseffektiviteten af teprotumumab til behandling af moderat til svær GO sammenlignet med IVMP.

Den sundhedsøkonomiske analyse tager for teprotumumab udgangspunkt i individdata fra fase 2-studiet og fase 3-studiet OPTIC, mens der for IVMP tages udgangspunkt i samme individdata, men omregnet ved brug af MAIC-analyserne. Der anvendes desuden estimater fra ekstern litteratur.

Til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet er der anvendt stadiespecifikke nytteværdier. Ansøger har oplyst, at det ikke har været muligt at beregne stadiespecifikke nytteværdier på EQ-5D-5L på trods af, at EQ-5D-5L data er indsamlet og afrapporteret som gennemsnit i OPTIC-J studiet. Der foreligger et vignette-studie, som estimerer nytteværdier tilsvarende helbredsstadierne i modellen, men Medicinrådet vurderer, at disse nytteværdier er urealistisk lave og derfor ikke klinisk plausible, og behæftet med væsentlige metodiske usikkerheder.

Medicinrådet har derfor beregnet nytteværdier ud fra følgende antagelser: 1) Gennemsnittet af EQ-5D-5L ved uge 24 i OPTIC-J studiet kan repræsentere nytteværdien i det bedste helbredsstadie. 2) Det relative fald fra det bedste helbredsstadie til de senere stadier antages at være lig de relative fald, som blev målt mellem de tilsvarende helbredsstadier vha. GO-QoL.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem teprotumumab og IVMP er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,51 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger til teprotumumab og QALY-gevinsten er drevet af forbedret livskvalitet, fordi patienterne opholder sig længere tid i helbredsstadierne SPND og SPCD, hvor livskvaliteten generelt er højere end i de øvrige helbredsstadier.

Resultatet er behæftet med væsentlige strukturelle usikkerheder primært vedr. den relative effekt. Usikkerhederne er relateret til estimaterne fra MAIC-analyserne og de



anvendte nytteværdier. Derudover er der usikkerhed forbundet om graden af sygdomsopblussen hos patienterne.

De usikkerheder, som har været mulige at belyse med følsomhedsanalyser, påvirker alle resultaterne betydeligt. For eksempel har Medicinrådet undersøgt betydningen af at anvende højere estimer for risikoen for sygdomsopblussen for begge arme, hvor ICER'en steg med ca. [REDACTED] DKK/QALY. I en anden følsomhedsanalyse har Medicinrådet ændret den relative forskel mellem SPND og de øvrige helbredsstadier med +/- 5 %, hvor ICER'en ændrede sig med henholdsvis cirka [REDACTED] og [REDACTED] DKK/QALY.

Der er en vigtig sikkerhedsmæssig bekymring vedrørende hørepåvirkning ved brug af teprotumumab, hvor graden af andelen med og reversibiliteten af hørepåvirkning er usikker. Der er ikke inkluderet et fald i nytte ved hørepåvirkning, som ligeledes er en usikkerhed i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Teprotumumab	IVMP	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	351.413	[REDACTED]
Totale leveår	19,12	19,12	0,00
Totale QALY	14,61	14,10	0,51
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	-		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.069.468 DKK/QALY Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af teprotumumab vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 68,7 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.1	Om vurderingen	12
1.2	Moderat til svær Graves' orbitopati.....	12
1.3	Teprotumumab	13
1.4	Nuværende behandling.....	13
2.	Sundhedsøkonomisk model.....	14
2.1	Analysetype.....	14
2.2	Modeltype og modelstruktur	14
2.3	Grundantagelser	17
3.	Effekt og sikkerhed	18
3.1	Litteratursøgning.....	18
3.2	Studier af effekt af teprotumumab eller IVMP	18
3.2.1	Teprotumumab-studier.....	18
3.2.1.1	Smith et al. 2017 (Fase 2) [8]	18
3.2.1.2	Douglas et al. 2020 (OPTIC) [4]	19
3.2.1.3	Hiromatsu et al. 2025 (OPITC J) [9]	19
3.2.1.4	OPTIC X [10]	20
3.2.1.5	Hwang et al. 2023 [11].....	20
3.2.2	IVMP-studier	21
3.2.2.1	Bartalena et al. 2012 [12].....	21
3.2.2.2	Aktaran et al. 2007 [13]	21
3.2.2.3	He et al. 2017 [14].....	22
3.2.2.4	Zhu et al. 2014 [15]	23
3.2.2.5	Kahaly et al. 2005 [16]	23
3.2.2.6	Kahaly et al. 2018 [17]	24
3.2.2.7	Shen et al. 2022 [18]	24
3.2.2.8	Lanzolla et al. 2021 (STAGO) [7].....	25
3.2.2.9	Mu et al. 2020 [19].....	25
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	26
3.3.1	Population.....	26
3.3.2	Intervention	30
3.3.3	Komparator	32
3.3.4	Effektmål	33
3.4	Sammenligning af effekt	33
3.4.1	Analysemetode	33
3.4.2	Oversigt over effektestimater	35
3.4.3	Proptose: Gennemsnitlig ændring fra baseline.....	35
3.4.3.1	Teprotumumab	35
3.4.3.2	Metaanalyse af IVMP.....	37
3.4.3.3	MAIC: Teprotumumab versus IVMP	37
3.4.4	Diplopi-respons	38
3.4.4.1	Teprotumumab	38
3.4.4.2	IVMP: Metaanalyse	39
3.4.4.3	Teprotumumab versus IVMP: MAIC	40



3.4.5	Sygdomsopblussen.....	40
3.4.5.1	Teprotumumab: OPTIC	40
3.4.5.2	Teprotumumab: Hwang et al. 2023 [11].....	41
3.4.5.3	IVMP: Kahaly et al. 2018	41
3.4.5.4	IVMP: Lanzolla et al. 2021.....	41
3.4.5.5	IVMP: Bartalena et al. 2012	42
3.4.6	CAS: Gennemsnitlig ændring fra baseline	42
3.4.6.1	Teprotumumab: OPTIC, fase 2-studiet og OPTIC-J	42
3.4.6.2	IVMP: Bartalena et al. 2012	43
3.4.6.3	IVMP: Aktaran et al. 2007	44
3.4.6.4	IVMP: He et al. 2017	44
3.4.6.5	IVMP: Mu et al. 2020	44
3.4.6.6	IVMP: Zhu et al. 2014.....	44
3.4.6.7	IVMP: Shen et al. 2022.....	44
3.4.6.8	IVMP: Kahaly et al. 2018	44
3.5	Sammenligning af sikkerhed	45
3.5.1	RCT'er af teprotumumab	45
3.5.2	Hørepåvirkning ved teprotumumab i observationelle studier.....	47
3.5.2.1	Hori et al. 2026.....	47
3.5.2.2	Epperson et al. 2025 [26].....	47
3.5.2.3	Sears et al. 2022 [27]	47
3.5.2.4	Kay-Rivest et al. 2023 [28]	47
3.5.2.5	Keen et al. 2024 [29]	48
3.5.2.6	McGwin et al. 2024 [30].....	48
3.5.3	IVMP	48
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	49
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	51
4.1	Anvendelse af eksterne kilder	51
4.1.1	Burch et al. (2022).....	51
4.2	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	51
4.2.1	Transitionssandsynlighederne, mens patienterne er i behandling	56
4.2.2	Risiko for sygdomsopblussen (transitionssandsynlighederne anvendt i cyklus 5-12 for teprotumumab, 3-12 for IVMP).....	60
4.2.3	Transitionssandsynlighederne efter cyklus 12	63
4.3	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	64
5.	Helbredsrelateret livskvalitet.....	68
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	68
5.1.1	Eksterne kilder	68
5.1.2	EQ-5D-5L	69
5.1.2.1	Instrument og studiedesign	69
5.1.2.2	Dataindsamling	69
5.1.2.3	Resultater.....	69
5.1.3	GO-QOL	70
5.1.3.1	Instrument og studiedesign	70
5.1.3.2	Dataindsamling	70



5.1.3.3	Resultater.....	70
5.1.4	Vignettestudie (TTO) fra Smith et al. (2023, A).....	73
5.1.4.1	Instrument og studiedesign	73
5.1.4.2	Dataindsamling	74
5.1.4.3	Resultater.....	74
5.1.5	Quality Impact Score fra Wang et al. (2021).....	74
5.1.5.1	Instrument og studiedesign	74
5.1.5.2	Dataindsamling	75
5.1.5.3	Resultater.....	75
5.1.6	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	75
5.2	Nytteværdier	77
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	77
5.2.2	Beregning af nytteværdier	77
5.2.3	Resultater for nytteværdier	78
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	79
6.	Omkostninger.....	83
6.1	Lægemiddelomkostninger	83
6.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger	84
6.2	Hospitalsomkostninger	84
6.2.1	Administrationsomkostninger.....	84
6.2.2	Sygdomshåndtering	85
6.2.3	Behandlingsmonitorering.....	86
6.2.1	Omkostninger til operationer	86
6.2.2	Uønskede hændelser	89
6.3	Patientomkostninger.....	91
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	92
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	92
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse	92
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	94
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	96
10.	Budgetkonsekvenser	97
10.1	Estimat af patientantal og patientoptag	97
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	97
11.	Referencer.....	99
12.	Sammensætning af fagudvalg	103
13.	Versionslog.....	104



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 103.



Begreber og forkortelser

AIP:	<i>Apotekernes indkøbspris</i>
CAS:	<i>Clinical activity score</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
GO:	<i>Graves orbitopati</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IVMP:	<i>Intravenøs methylprednisolon</i>
LPND:	<i>Stor proptose, ingen diplopi</i>
LPID:	<i>Stor proptose, intermitterende/inconstant diplopi</i>
LPCD:	<i>Stor proptose, kontant diplopi</i>
MAIC:	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PSA:	<i>Probabilistisk følsomhedsanalyse</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	<i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SAIP:	<i>Sygehusapotekernes indkøbspris</i>
SPND:	<i>Lille proptose, ingen diplopi</i>
SPID:	<i>Lille proptose, intermitterende/inconstant diplopi</i>
SPCD:	<i>Lille proptose, kontant diplopi</i>



Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet teprotumumab til behandling af patienter med aktiv moderat til svær Graves' orbitopati (GO). Teprotumumab har EMA-godkendelse til moderat svær GO generelt, mens ansøgningen er afgrænset til patienter med aktiv moderat til svær GO.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. juni 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende endokrinologiske sygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Moderat til svær Graves' orbitopati

Graves' orbitopati, også benævnt thyroid eye disease (TED), er en autoimmun ekstrathyroideal manifestation ved Graves' sygdom, hvor inflammation og remodellering af væv i orbita kan medføre proptose (frembulning af øjeæblet), diplopi (dobbeltsyn), smerter, rødme, hævelse og i svære tilfælde synstruende komplikationer. I guidelines fra Dansk Endokrinologisk Selskab inddeles GO i mild, moderat og svær GO (herunder synstruende GO). I guidelines fra *European Group on Graves' orbitopathy* (EUGOGO), som de danske guidelines referer til, inddeles GO i mild, moderat til svær og synstruende GO [1].

Ved mild GO påvirker øjengenerne ikke dagligdagen i nævneværdig grad og immunosuppressiv behandling og kirurgi er ikke indiceret. Ved moderat til svær GO er sygdommen af en sådan grad, at den har betydelig indvirkning på daglig funktion og livskvalitet og kan berettigg immunosuppressiv behandling eller kirurgi. Sygdommen påvirker både patienternes fysiske funktionsevne, psykiske trivsel og sociale liv [2]. Især smerter, proptose, diplopi og ændringer i udseendet (store øjne) påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Diplopi kan give vanskeligheder med læsning, bilkørsel og arbejdsrelaterede aktiviteter [3]. Derudover kan sygdommen føre til social isolation, nedsat selvværd og tab af autonomi. I svære tilfælde kan sygdommen forårsage permanent skade på synet.

Sygdommen forløber typisk med en aktiv – defineret ved en *Clinical Activity Score* (CAS) ≥ 3 – inflammatorisk fase (typisk 1-3 år) efterfulgt af en inaktiv fase, men ved moderat til svær GO ses ofte vedvarende anatomiske og funktionelle senfølger [4]. I CAS bliver der tildelt 1 point for hvert af følgende tegn eller symptomer: 1) Smerter ved blik lige frem, 2) Smerter ved øjenbevægelser, 3) Hævelse af øjenlågene, 4) Rødme af øjenlågene, 5) Hævelse af bindehinden (konjunktiva), 6) Rødme af bindehinden, og 7) Hævelse af tårekødet (caruncula lacrimalis) ved øjets indre øjenkrog.

GO diagnosticeres klinisk ved specialistundersøgelse med vurdering af aktivitet, sværhedsgrad, synsfunktion og prøver fra skjoldbruskkirtlen. Billeddiagnostik anvendes ved atypiske tilfælde, mistanke om skade på synsnerven (opticuseuropati) eller som led i operationsplanlægning.



Tidlig diagnostik og henvisning til specialiserede centre anses generelt for væsentlig, da behandlingseffekten ved svær GO typisk er mindre ved sen igangsættelse [1].

Det er forbundet med betydelig usikkerhed at estimere incidensen af moderat til svær GO i Danmark. Et dansk studie rapporterede en incidens på 16,1 tilfælde pr. million indbyggere årligt (26,7 blandt kvinder og 5,4 blandt mænd) med stabile incidensrater i perioden 1992–2009 [5]. Overført til den danske befolkning pr. maj 2026 svarer dette til cirka 97 nye tilfælde af moderat til svær GO årligt.

Ifølge en dansk klinisk ekspert er der dog observeret et fald i incidensen af moderat til svær GO over de senere år. På denne baggrund vurderes incidensen af moderat til svær GO i Danmark at udgøre omkring 85 nye tilfælde årligt. Pga. kontraindikationer og forsigtighedsregler vurderes der at være 65 patienter, der kan modtage behandling med teprotumumab. Implementeringen forventes at ske gradvist, da behandlingens anvendelse skal integreres i klinisk praksis (Tabel 1).

Tabel 1. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	65	65	65	65	65
Patientoptag	14 %	29 %	57 %	86 %	100 %

1.3 Teprotumumab

Teprotumumab (handelsnavn: Tepezza) er et nyt lægemiddel med indikation til behandling af voksne med moderat til svær GO. Ansøgningen er rettet mod patienter med aktiv moderat til svær GO. Det gives som intravenøs infusion i et fast behandlingsforløb over 24 uger, bestående af i alt 8 infusioner givet hver 3. uge. Første dosis er 10 mg/kg, efterfulgt af 20 mg/kg ved de efterfølgende infusioner.

Teprotumumab virker ved at hæmme insulin-like growth factor 1 receptoren, som er involveret i sygdomsprocessen. Behandlingen kræver specialiseret håndtering og monitorering. Produktresuméet anbefaler kraftigt at seponere teprotumumab hos patienter, som oplever høretab, der kræver intervention, begrænser patientens evne til egenomsorg eller anses for at være omfattende. Teprotumumab har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Hos patienter med aktiv moderat til svær GO er førstevalgsbehandlingen intravenøs methylprednisolon, som gives som ugentlige infusioner over et 12-ugers behandlingsforløb i en kumuleret dosis på 4,5 g (500 mg ugentligt i 6 uger efterfulgt af 250 mg ugentligt i 6 uger). Formålet med behandlingen er at reducere den inflammatoriske aktivitet og begrænse sygdomsprogression i den aktive fase. Ved aktiv svær GO anbefales samtidig behandling med mycophenolat i 24 uger (evt. længere hos nogle patienter) i form af enten 2 daglige tabletter af 360 mg mycophenolsyre eller 500 mg mycophenolatomofetil. Ca. 40 % af danske patienter med aktiv moderat til svær GO behandles med IVMP alene og ca. 40 % med mycophenolat i kombination med IVMP. Ved utilstrækkelig effekt eller bivirkninger af steroidbehandling kan der



anvendes yderligere immunmodulerende behandling eller orbital strålebehandling. Anvendelsen af disse behandlinger er en klinisk vurdering, herunder sygdomsaktivitet og tidligere behandlingsrespons.

Tocilizumab anvendes i stigende grad. Ca. 20 % af danske patienter med aktiv moderat til svær GO behandles med tocilizumab ved kontraindikation mod eller utilstrækkelig effekt af førstevalgsbehandling. Ved sygdomsopblussen modtager patienterne igen medicinsk behandling (med samme lægemiddel eller et nyt lægemiddel).

Når sygdommen er overgået til en inaktiv eller kronisk fase, kan persisterende følger såsom proptose, diplopi og øjenlågsretraktion behandles kirurgisk. Rekonstruktiv kirurgi kan omfatte orbital dekompression, skelenkirurgi og øjenlågskirurgi afhængigt af patientens symptomer og funktionspåvirkning. Forløbet i specialiseret øjenregi kan strække sig over flere år, og behovet for kirurgi afklares typisk først, når den inflammatoriske aktivitet er aftaget.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med teprotumumab sammenlignet med IVMP til patienter med aktiv moderat til svær GO, som er 18 år eller derover.

Medicinerådets vurdering og valg af analysetype

Medicinerådet anvender ansøgers valg af analysetype.

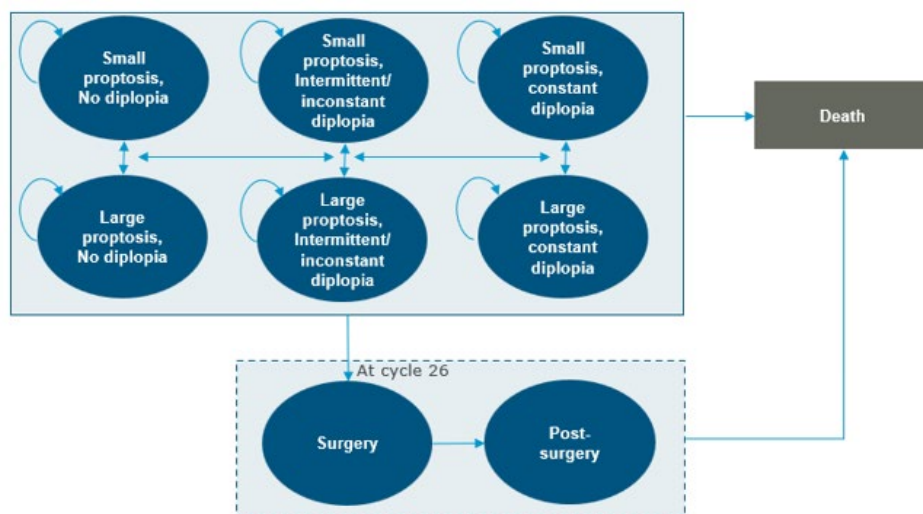
Medicinerådet bemærker dog, at nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis ikke er afgrænset til IVMP (se afsnit 3.2.2). Medicinerådet vurderer, at dette er en mindre usikkerhed, da der ikke forventes stor forskel i effekt og omkostninger behandlingerne imellem, samt at IVMP anvendes til størstedelen af patienterne i Danmark.

2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model med 9 gensidigt udelukkende helbredsstadier, se Tabel 2 og Figur 1. Seks af helbredsstadierne refererer til patienternes proptose- og diplopi-niveau, mens de øvrige tre er hhv. operation, post-operation og død.

Patienterne starter i de seks helbredsstadier defineret ved proptose- og diplopi-niveau. Fordelingen er præsenteret i Tabel 3. Herefter bevæger patienterne sig mellem de forskellige helbredsstadier.

Datagrundlaget for patientbevægelserne for teprotumumab er individdata fra fase 2-studiet og fase 3-studiet OPTIC, mens der for IVMP tages udgangspunkt i samme individdata men omregnet ved brug af MAIC-analyserne (se afsnit 3.3.3.3 og 3.3.4.3). Der anvendes desuden estimater fra ekstern litteratur.



Figur 1. Illustration af den sundhedsøkonomiske model

Tabel 2. Beskrivelse af de inkluderede helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model.

Forkortelse	Proptosis*	Diplopi**
SPND		Ingen
SPID	Lille	Intermitterende/inkonstant
SPCD		Konstant
LPND		Ingen
LPID	Stor	Intermitterende/inkonstant
LP, CD		Konstant
Operation	-	-
Post-operation	-	-
Død	-	-

* Lille proptose er defineret som <3 mm over den øvre grænse for normal hos en person uden GO med samme etnicitet og køn, mens stor proptose er defineret som ≥3 mm.

** Til at bestemme diplopi anvendes Gorman subjective diplopia score, hvor konstant diplopi er defineret som "Persistent double vision in primary gaze and most or all gaze positions, causing continuous visual impairment" og intermitterende diplopi som "Double vision intermittently or only in certain gaze positions, not constantly in primary gaze."



Tabel 3. Patientfordelingen mellem helbredsstadierne ved baseline

SPND	SPID	SPCD	LPND	LPID	LPCD
■	■	■	■	■	■

De mulige bevægelser i modellen er tidsafhængige og følger følgende principper:

- **Fra uge 0-12 / 0-24 (cyklus 0-2 / 0-4):** Patienterne er i behandling, hvor der tilskrives effekt og omkostninger af at være tildelt behandling med hhv. teprotumumab (24 uger) eller IVMP (12 uger). Hvis patienterne ophører behandling før planlagt, tilskrives patienterne omkostninger til efterfølgende behandling.
- **Fra uge 13-72 / 25-72 (cyklus 3-12 / 5-12):** Patienterne antages at være i samme helbredsstadie, som de havde ved det planlagte behandlingsophør, men kan i denne periode opleve sygdomsopblussen. Ansøger antager, at risikoen for sygdomsopblussen er forskellig for teprotumumab- og IVMP-armen. Patienter, som ophørte behandling inden planlagt ophør, antages ikke at kunne opleve sygdomsopblussen. Ved sygdomsopblussen tilskrives patienterne omkostninger til efterfølgende behandling.
- **Fra uge 72+ (cyklus 12+):** Patienterne antages at være i samme helbredsstadie, som de havde ved cyklus 12. Fra cyklus 14 kan en andel af patienterne bevæge sig til operation-helbredsstadiet, hvor de opholder sig i 31 cyklusser (svarende til ca. 3,5 år), hvorefter patienterne bevæger sig til post-operation.

Ansøger antager, at patienterne følger baggrundsdødeligheden for den danske befolkning i alle helbredsstadier og overlevelsen antages derfor ens i begge arme.

Markov-traces (andele af patienter i forskellige helbredsstadier over tid), gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet anvender overordnet ansøgers modeltype og modelstruktur, som overvejende afspejler sygdoms- og behandlingsforløbet, men bemærker, at følgende bidrager til usikkerhed:

- Den sundhedsøkonomiske model er baseret på niveauer af proptose- og diplopi, som er de mest relevante effektmål til at beskrive den langtidssigtede effekt af teprotumumab og IVMP. I dansk klinisk praksis anvendes CAS imidlertid i høj grad til både at identificere patienter med behandlingsbehov og til at vurdere behandlingseffekten i den aktive sygdomsfase. Da flere af modellens centrale antagelser er relateret til specifikke niveauer af proptose og diplopi, er det vanskeligt at validere flere af antagelserne vedrørende estimerne, som beskriver patientbevægelserne, i forhold til dansk klinisk praksis.
- I den sundhedsøkonomiske model antages det, at sygdomsopblussen kan opleves indtil uge 72 efter behandlingsopstart. Medicinrådet vurderer, at risikoen for sygdomsopblussen er stærkt forbundet med, hvornår patienterne er i den akutte fase,



dvs. at deres CAS-niveauer stadigvæk er høje. Der er stor variation i længden af den akutte fase patienterne imellem, men Medicinrådet anvender dog ansøgers antagelser, da dette er nogenlunde tilsvarende gennemsnittet af, hvad man ser i dansk klinisk praksis.

- I den sundhedsøkonomiske model tilskrives der udelukkende omkostninger til efterfølgende behandling og ikke effekt. Omkostningerne tilskrives ved behandlingsophør (tidligere end planlagt) og ved sygdomsopblussen, da ansøger antager, at patienterne ville opstarte efterfølgende behandling. Medicinrådet vurderer, at det er misvisende, at ansøger ikke tilskriver effekt til efterfølgende behandling. I dansk klinisk praksis vil IVMP eller tocilizumab typisk anvendes ved sygdomsopblussen. Evidensen for effekten af disse behandlinger som efterfølgende behandling er imidlertid begrænset, hvilket medfører usikkerhed. I et studie af Perez-Moreiras et al. (2018) fandt forfatterne en effekt på CAS-score i anden linje hos patienter i tocilizumab-behandling sammenlignet med patienter i placebo, mens studiet kun fandt lille effekt på proptose og diplopi [6]. Medicinrådet vurderer overordnet, at den manglende inklusion af efterfølgende behandling er en usikkerhed. Betydningen af denne usikkerhed vurderes dog at være mindre.

2.3 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af immunsuppressiv behandling for moderat til svær aktiv GO er ca. 52 år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er ca. 48 år.

Ansøger anvender en cykluslængde på 6 uger, da dette er tilsvarende, hvornår effekten i studierne blev evalueret. Ansøger har anvendt halvcykluskorrektion og diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser.



3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en tilfredsstillende systematisk søgning efter litteratur for sammenligningen mellem teprotumumab og IVMP ift. effekt på proptose og diplopi, men Medicinrådet inkluderer yderligere litteratur (identificeret ved målrettet søgning) vedr. hørepåvirkning og sygdomsopblussen efter endt behandling. Det bemærkes desuden, at det såkaldte STAGO-studie [7] ikke er inkluderet i metaanalysen af proptose. Den manglende inklusion af dette studie i metaanalysen skyldes muligvis, at der ikke er rapporteret en standardafvigelse for ændringen i proptose.

3.2 Studier af effekt af teprotumumab eller IVMP

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt for teprotumumab og IVMP på nedenstående studier.

3.2.1 Teprotumumab-studier

3.2.1.1 Smith et al. 2017 (Fase 2) [8]

Fase 2-studiet var et multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af teprotumumab. Studiet blev gennemført på 11 centre i USA i perioden 2013–2015. Inkluderede patienter var 18–75 år gamle med aktiv, moderat til svær GO diagnosticeret inden for 9 måneder efter symptomdebut. Patienternes studieøjne skulle have en Clinical Activity Score (CAS) på mindst 4 på en 7-punktsskala, hvor en score på ≥ 3 indikerer aktiv sygdom. Tidligere kirurgisk eller medicinsk behandling for sygdommen var ikke tilladt med undtagelse af perorale glukokortikoider svarende til en kumulativ dosis på ≤ 1 g methylprednisolon, efterfulgt af en washout-periode på 6 uger. Patienter med diabetes kunne inkluderes, hvis blodsukkerkontrollen var velreguleret. Kvindelige patienter skulle have en negativ graviditetstest og anvende sikker prævention. Patienter med optikusneuropati, alvorlig skade på øjets overflade eller en forbedring i CAS på ≥ 2 point mellem screening og baseline blev ekskluderet.

Patienterne blev fulgt i 24 uger med vurderinger ved baseline og derefter hver tredje uge. Effektmålinger blev foretaget ved uge 6, 12, 18 og 24, og data fra uge 24 dannede grundlag for evalueringen af de primære og sekundære effektmål.

Det primære effektmål var andelen af patienter, der opnåede respons ved uge 24. Respons blev defineret som en reduktion på mindst 2 point i CAS og en reduktion på mindst 2 mm i proptose i studieøjet uden tilsvarende forværring i det andet øje. De sekundære effektmål omfattede ændringer i proptose og CAS over tid samt patientrapporteret livskvalitet målt med GO-QOL.

Sikkerhed blev vurderet på baggrund af forekomsten af bivirkninger, alvorlige bivirkninger og behandlingsophør som følge af bivirkninger. Primære og sekundære effektmål blev analyseret i en modificeret intention-to-treat-populationen (mITT), som omfattede alle randomiserede patienter, der modtog mindst én infusion af studiebehandlingen, og ekskluderede én patient, som var randomiseret til teprotumumab, men som trak sit samtykke tilbage, før lægemidlet blev



administreret. Sikkerhedsanalyserne blev gennemført i sikkerhedspopulationen, der omfattede alle patienter, som modtog enten teprotumumab eller placebo.

I alt blev 45 patienter inkluderet i placebogruppen og 42 patienter i teprotumumabgruppen (8 infusioner over 24 uger). Der var et frafald på 6 patienter i hver behandlingsarm, hvoraf 5 var pga. alvorlige bivirkninger i teprotumumabgruppen og 1 i placebogruppen.

3.2.1.2 Douglas et al. 2020 (OPTIC) [4]

OPTIC var et fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret forsøg, som undersøgte effekten af teprotumumab hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført på 13 centre i USA og Europa og patientrekrutteringen fandt sted i perioden 2017 til 2018. Patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med teprotumumab (n=41) eller placebo (n=42).

Patienterne blev fulgt gennem en 24 ugers behandlingsperiode med i alt otte infusioner administreret hver tredje uge. Effektmål blev evalueret ved baseline, uge 6, 12, 18 og 24, mens den primære effektanalyse blev foretaget på baggrund af data indsamlet ved uge 24.

Studiet inkluderede patienter i alderen 18–80 år med aktiv, moderat til svær GO, symptomvarighed ≤ 9 måneder og en CAS-score ≥ 4 . Patienterne skulle have klinisk betydende GO-manifestationer, herunder proptose ≥ 3 mm, øjenlågsretraktion ≥ 2 mm, moderat eller betydelig bløddelshævelse af øjenomgivelseserne eller diplopi (periodisk eller konstant). Patienterne skulle være euthyroide, dog kunne patienter med let hypo- eller hyperthyreose inkluderes ved screeningstidspunktet.

Centrale eksklusionskriterier var tidligere orbital kirurgi eller strålebehandling, synstruende opticusneuropati, tidligere behandling med rituximab eller tocilizumab samt tidligere omfattende behandling med glukokortikoider (≥ 1 g methylprednisolon).

Effektanalyserne blev udført i ITT-populationen, som omfattede alle randomiserede patienter (n=83). Sikkerhedsanalyserne blev udført blandt alle patienter, der modtog mindst én dosis af den tildelte behandling.

Af de 83 randomiserede patienter gennemførte 39 af 41 patienter (95 %) i teprotumumabgruppen og 40 af 42 patienter (95 %) i placebogruppen behandlingsperioden. To patienter i hver behandlingsgruppe afbrød behandlingen før tid; i begge grupper skyldtes ét frafald en bivirkning og én tilbagetrækning af samtykke.

3.2.1.3 Hiromatsu et al. 2025 (OPITC J) [9]

OPTIC J var et fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet og placebo-kontrolleret studie, som undersøgte effekten af teprotumumab hos japanske patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført på 16 centre i Japan, og i alt 54 patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med teprotumumab (n=27) eller placebo (n=27).

Patienterne blev behandlet i 24 uger med i alt otte intravenøse infusioner administreret hver tredje uge. Effektmål blev evalueret løbende gennem behandlingsperioden, og den primære effektanalyse blev foretaget ved uge 24.



Studiet inkluderede patienter i alderen 20–80 år med aktiv moderat til svær GO, en CAS-score ≥ 3 og sygdomsvarighed ≤ 9 måneder. Patienterne skulle have proptose ≥ 18 mm eller mindst 3 mm øget proptose sammenlignet med før sygdomsdebut. Patienterne kunne være euthyroide eller have let hypo- eller hyperthyreose ved inklusionstidspunktet.

Centrale eksklusionskriterier omfattede dystyroid opticusneuropati, tidligere orbital kirurgi eller strålebehandling, tidligere behandling med rituximab eller tocilizumab samt tidligere omfattende behandling med systemiske glukokortikoider.

Alle 54 randomiserede patienter gennemførte studieforløbet frem til uge 24. Én patient i teprotumumabgruppen og to patienter i placebogruppen modtog ikke alle planlagte infusioner, men gennemførte de planlagte effektvurderinger og indgik i analyserne, som dermed blev udført i ITT-populationen.

3.2.1.4 OPTIC X [10]

OPTIC-X var et fase 3, multicenter, open-label ekstensionsstudie, som undersøgte effekten og sikkerheden af teprotumumab hos patienter med GO, der tidligere havde deltaget i det placebo-kontrollerede OPTIC. Studiet omfattede patienter, som enten ikke havde opnået respons på teprotumumab eller placebo i OPTIC, eller som havde oplevet sygdomsopblussen efter initial respons.

I alt 51 patienter blev inkluderet. Heraf havde 37 patienter modtaget placebo i OPTIC og fik teprotumumab for første gang i OPTIC-X, mens 14 patienter tidligere havde modtaget teprotumumab og blev genbehandlet på grund af manglende respons eller sygdomsopblussen.

Patienterne modtog det godkendte behandlingsregime med otte infusioner teprotumumab over 24 uger. Den første infusion blev givet i en dosis på 10 mg/kg efterfulgt af syv infusioner på 20 mg/kg administreret hver tredje uge. Den primære effektvariabel var proptoserespons defineret som en reduktion i proptose på mindst 2 mm. Sekundære effektmål omfattede ændring i proptose, sygdomsaktivitet vurderet ved CAS, diplopi og sygdomsspecifik livskvalitet.

Effektanalyserne omfattede alle patienter, der modtog behandling i OPTIC-X. Patienterne blev fulgt under behandlingsperioden og efterfølgende op til 48 uger efter behandling med henblik på at undersøge varigheden af behandlingseffekten.

3.2.1.5 Hwang et al. 2023 [11]

Hwang et al. 2023 var et observationelt studie udført i USA, som undersøgte langtidseffekten af teprotumumab hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Formålet med studiet var at beskrive forekomsten af sygdomsreakivering og tab af behandlingsrespons efter afsluttet teprotumumab-behandling.

Studiet omfattede alle patienter behandlet med teprotumumab mellem maj 2020 og maj 2021. Patienter med mindre end seks måneders opfølgning efter afsluttet behandling blev ekskluderet. Alle patienter modtog det godkendte behandlingsregime med otte infusioner teprotumumab over 24 uger. Data blev indsamlet fra patientjournaler, og patienterne blev fulgt i op til cirka to år efter behandlingsafslutning. 21 patienter indgik i analysen.



3.2.2 IVMP-studier

3.2.2.1 Bartalena et al. 2012 [12]

Bartalena et al. 2012 var et multicenter, randomiseret og dobbeltblindet forsøg gennemført af *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO), som undersøgte effekt og sikkerhed af tre forskellige kumulative doser IVMP hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført på otte europæiske centre i Nederlandene, Belgien, Frankrig, Italien, Schweiz og Grækenland. Patientrekrutteringen fandt sted fra december 2005 til december 2010. I alt 159 patienter blev randomiseret til behandling med en kumulativ dosis IVMP på enten 2,25 g (n=53), 4,98 g (n=54) eller 7,47 g (n=52).

Patienterne modtog behandling som 12 ugentlige intravenøse infusioner. I hver behandlingsgruppe blev fuld dosis administreret ved de første seks infusioner, hvorefter dosis blev halveret ved de efterfølgende seks infusioner. Patienterne blev evalueret ved baseline samt efter 6, 12 og 24 uger. De primære effektanalyser blev foretaget på baggrund af data indsamlet ved uge 12, mens evalueringen ved uge 24 var eksplorativ og havde til formål at undersøge vedvarende effekt efter behandlingsophør.

Studiet inkluderede patienter med aktiv moderat til svær GO. Patienterne skulle ikke tidligere have modtaget behandling for GO, og patienter med dysthyreoid opticusneuropati (DON) var ekskluderet. De inkluderede patienter havde en median CAS-score på 4–5 ved baseline, og langt de fleste havde normaliseret thyreoideafunktion ved studiestart.

Effektanalyserne omfattede alle 159 randomiserede patienter. Patienter, som udgik efter uge 6, blev inkluderet i analysen med sidste observation videreført (*last observation carried forward*). Patienter, som udgik før 6-ugers evalueringen, blev erstattet (nye patienter blev inkluderet i stedet).

Seks patienter udgik før 6-ugers evalueringen, primært som følge af tilbagetrækning af samtykke, og disse patienter blev erstattet. Dermed gennemførte 159 randomiserede patienter 6-ugers evalueringen og indgik i den primære analyse. Efter uge 6 udgik yderligere 12 patienter før studieafslutning. Årsagerne omfattede udvikling af opticusneuropati (n=6), progression af GO med behov for alternativ behandling (n=1), forværring af diabetes (n=1), svær asteni (n=1), psykose (n=1), død som følge af myokardieinfarkt (n=1) samt tab til opfølgning (n=1). Ved uge 24 havde 47 af 53 patienter i 2,25 g-gruppen, 49 af 54 patienter i 4,98 g-gruppen og 51 af 52 patienter i 7,47 g-gruppen gennemført studieforløbet.

3.2.2.2 Aktaran et al. 2007 [13]

Aktaran et al. 2007 var et randomiseret og enkeltblindet (blindet *assessor*) studie, som sammenlignede IVMP med oral methylprednisolon hos patienter med aktiv moderat til svær GO.

Studiet blev gennemført i Tyrkiet, og patientrekrutteringen fandt sted i 2004–2005. I alt 52 patienter blev randomiseret til behandling med intravenøs methylprednisolon (n=25) eller oral methylprednisolon (n=27) i 12 uger. Den intravenøse behandlingsgruppe modtog 500 mg methylprednisolon ugentligt i seks uger efterfulgt af 250 mg ugentligt i yderligere seks uger, svarende til en kumulativ dosis på 4,5 g. Den orale behandlingsgruppe modtog methylprednisolon i aftagende doser over 12 uger, svarende til en samlet kumulativ dosis på 4 g.



Patienterne blev evalueret ved baseline og efter 12 ugers behandling. Alle oftalmologiske undersøgelser blev udført af den samme øjenlæge, som var blindet for den tildelte behandling.

Studiet inkluderede patienter med aktiv moderat svær GO af mindre end seks måneders varighed. Alle patienter skulle have opnået stabil euthyroid status efter behandling med thionamider før inklusion. Derudover skulle patienterne have en CAS-score ≥ 4 og måtte ikke tidligere have modtaget behandling for GO bortset fra lokale øjendråber uden kortikosteroider. Moderat svær GO blev defineret efter EUGOGO-kriterierne.

Centrale eksklusionskriterier omfattede corneal involvering (eksponeringskeratitis, cornealt ulcus, uklarhed eller nekrose), kontraindikation mod glukokortikoidbehandling samt tidligere behandling med glukokortikoider, kirurgi eller strålebehandling for GO.

Effektanalyserne blev udført på den randomiserede studiepopulation, som alle gennemførte studieforløbet uden behandlingsafbrydelser.

3.2.2.3 He et al. 2017 [14]

He et al. 2017 var et prospektivt, randomiseret, kontrolleret studie, som sammenlignede to forskellige behandlingsregimer med IVMP (månedligt eller ugentligt regime) hos patienter med moderat til svær GO. Studiet blev gennemført i Kina, og patientrekrutteringen fandt sted i 2011-2012. I alt 40 patienter blev randomiseret (22 til månedligt IVMP-regime og 18 til ugentligt IVMP-regime).

Patienterne blev behandlet i tre måneder. Det månedlige regime bestod af 0,5 g IVMP dagligt i tre på hinanden følgende dage hver fjerde uge over fire behandlingscyklusser, svarende til en kumulativ dosis på 6,0 g. Det ugentlige regime bestod af 0,5 g methylprednisolon ugentligt i seks uger efterfulgt af 0,25 g ugentligt i seks uger, svarende til en kumulativ dosis på 4,5 g. Patienterne blev evalueret løbende gennem behandlingsperioden ved faste studievisitter.

Studiet inkluderede patienter i alderen 18–70 år med moderat til svær GO. Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget immunsuppressiv behandling, orbital strålebehandling eller kirurgi. Moderat til svær GO blev defineret som tilstedeværelse af mindst ét af følgende kriterier: øjenlågsretraktion ≥ 2 mm, proptose ≥ 3 mm over øvre normalgrænse eller inkonstant eller konstant diplopi. Patienterne skulle have aktiv GO defineret som CAS ≥ 3 eller CAS mellem 1 og 2 kombineret med tegn på aktiv inflammation ved MR-skanning af de ekstraokulære muskler. Patienterne kunne være hyper- eller hypothyroide ved inklusion, men skulle opnå euthyroid status inden for 2–4 uger efter studiestart og forblive euthyroide under behandlingen.

Centrale eksklusionskriterier omfattede kontraindikation mod glukokortikoider, aktiv lever- eller mavesygdom, tidligere tuberkulose, hjertearytmier, ukontrolleret hypertension, ukontrolleret diabetes, glaukom, tidligere behandling med intravenøs methylprednisolon, recidiverende GO, andre øjensygdomme samt dysthyreoid opticusneuropati. Patienter kunne desuden udgå af studiet ved behandlingsintolerans, forværring af symptomer eller manglende mulighed for regelmæssige kontrolbesøg.

Effektanalyserne blev udført på den randomiserede studiepopulation.



3.2.2.4 Zhu et al. 2014 [15]

Zhu et al. 2014 var et randomiseret studie, som sammenlignede to forskellige behandlingsprotokoller med IVMP hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført i Kina, og patientrekrutteringen fandt sted i 2010–2012. I alt 80 patienter blev randomiseret til behandling med enten et ugentligt 12-ugers behandlingsregime (n=39) eller et dagligt 4-ugers behandlingsregime (n=41).

Patienterne modtog i begge behandlingsgrupper en samlet kumulativ dosis på 4,5 g IVMP. Det ugentlige regime bestod af 0,5 g ugentligt i seks uger efterfulgt af 0,25 g ugentligt i seks uger. Det daglige regime bestod af 0,5 g dagligt i tre på hinanden følgende dage ugentligt i to uger efterfulgt af 0,25 g dagligt i tre på hinanden følgende dage ugentligt i yderligere to uger, hvorefter behandlingen blev nedtrappet med oral prednisolon. Patienterne blev evalueret ved baseline samt efter 4 og 12 uger.

Studiet inkluderede patienter med aktiv moderat til svær GO diagnosticeret efter EUGOGO-kriterierne. Patienterne skulle have moderat til svær sygdom og en CAS-score på mindst 3. Derudover skulle patienterne have normal hjerte-, lever- og nyrefunktion ved inklusion. Patienter måtte ikke have modtaget immunsuppressiv behandling eller orbital strålebehandling inden for de seneste tre måneder.

Centrale eksklusionskriterier omfattede alvorlig organpåvirkning, manglende opfyldelse af EUGOGO-kriterierne for moderat til svær aktiv GO samt tidligere behandling, der kunne påvirke vurderingen af behandlingseffekten.

Af de 80 randomiserede patienter udgik to patienter før uge 4. Den ene patient fik påvirket leverfunktion, og den anden fik vedvarende hikke, som nødvendiggjorde seponering af behandlingen. Begge patienter tilhørte gruppen behandlet efter det daglige regime. Disse patienter blev inkluderet i analyserne efter intention-to-treat-princippet. De resterende 78 patienter gennemførte studieforløbet frem til uge 12.

3.2.2.5 Kahaly et al. 2005 [16]

Kahaly et al. 2005 var et randomiseret, enkeltblindet og kontrolleret studie, som sammenlignede intravenøs methylprednisolon med oral prednisolon hos patienter med aktiv og moderat til svær GO. Studiet blev udført i Tyskland og patientrekrutteringen fandt sted i 2001-2003. 70 patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med intravenøs methylprednisolon (n=35) eller oral prednisolon (n=35).

Patienterne blev behandlet i 12 uger og fulgt i yderligere seks måneder efter behandlingsafslutning. Den intravenøse behandlingsgruppe modtog methylprednisolon ugentligt i 12 uger med 0,5 g ugentligt i de første seks uger efterfulgt af 0,25 g ugentligt i de efterfølgende seks uger, svarende til en kumulativ dosis på 4,5 g. Den orale behandlingsgruppe modtog prednisolon med en startdosis på 0,1 g dagligt efterfulgt af gradvis nedtrapning med 10 mg ugentligt over 12 uger, svarende til en kumulativ dosis på 4,0 g. Patienterne blev undersøgt ved baseline og efter 12 ugers behandling, og den efterfølgende opfølgning varede seks måneder. Den behandlende øjenlæge var blindet for den tildelte behandling.

Studiet inkluderede euthyroide patienter med ubehandlet, aktiv og moderat til svær GO af højst seks måneders varighed. Patienter med Graves' sygdom blev gjort euthyroide med thionamidbehandling før inklusion. Moderat GO blev defineret som udtalt bløddelshævelse,



proptose >25 mm og/eller inkonstant diplopi uden opticuspåvirkning. Svær GO blev defineret som konstant diplopi og/eller opticusneuropati.

Effektanalyserne blev udført på den randomiserede studiepopulation. Effektvurderingen omfattede blandt andet proptose, øjenlågsbredde, diplopi, øjenmuskeltykkelse, intraokulært tryk og livskvalitet. Sikkerhedsvurderinger omfattede monitorering af leverfunktion, nyrefunktion, blodsukker og knoglemineraltæthed gennem behandlingsforløbet og opfølgningsperioden.

3.2.2.6 Kahaly et al. 2018 [17]

Kahaly et al. 2018 (MINGO) var et multicenter, randomiseret, observatørblindet studie, som sammenlignede IVMP alene med IVMP i kombination med mycophenolat hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført på flere europæiske centre. Patientrekrutteringen begyndte i juli 2009, og i alt 164 patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med enten IVMP alene eller IVMP i kombination med mycophenolat.

Patienterne modtog IVMP ugentligt i 12 uger. Patienter randomiseret til kombinationsbehandling modtog derudover mycophenolatsodium 0,72 g dagligt i 24 uger. Randomiseringen var centerstratificeret og blok-randomiseret. De behandlende læger kendte den tildelte behandling, mens øjenlægerne, som udførte effektvurderingerne, samt dataanalytikere var blindet for behandlingstildelingen. Patienterne blev fulgt gennem hele behandlingsperioden, og effektvurderinger blev foretaget ved uge 12, 24 og 36.

Studiet inkluderede patienter i alderen 18–75 år med aktiv moderat til svær GO og en CAS-score ≥ 3 . Patienterne skulle have været euthyroide i mindst to måneder efter behandling med antithyreoid medicin eller efter thyroidektomi eller i mindst seks måneder efter radiojodbehandling. Derudover skulle patienterne have mindst ét tegn på moderat til svær GO, herunder moderat til svær bløddelsinvolvering, proptose ≥ 22 mm, øjenmuskelpåvirkning eller diplopi. Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget immunsuppressiv behandling for GO.

Centrale eksklusionskriterier omfattede tidligere immunsuppressiv behandling for GO, manglende euthyroid status, graviditet eller manglende anvendelse af sikker prævention samt andre forhold, der kunne kontraindicere behandling med glukokortikoider eller mycophenolat.

Effektanalyserne blev udført i intention-to-treat-populationen. Alle analyser blev udført med blindet vurdering af de oftalmologiske effektmål.

Responsanalyser inkluderede 149 patienter ved uge 12, 147 patienter ved uge 24 og 141 patienter ved uge 36, hvilket viser et frafald gennem opfølgningsperioden.

3.2.2.7 Shen et al. 2022 [18]

Shen et al. 2022 var et randomiseret, observatørblindet enkeltcenterstudie, som undersøgte effekten og sikkerheden af methotrexat (MTX) i kombination med enten fuld dosis eller reduceret dosis IVMP sammenlignet med IVMP alene hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført i Kina. I alt 90 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til IVMP alene (n=30), reduceret dosis IVMP + MTX (n=30) eller fuld dosis IVMP + MTX (n=30).

Patienterne blev behandlet over en periode på 12 uger. Patienterne i IVMP-gruppen modtog 0,5 g IVMP ugentligt i seks uger efterfulgt af 0,25 g ugentligt i seks uger, svarende til en kumulativ dosis på 4,5 g. De to kombinationsgrupper modtog enten fuld dosis eller reduceret dosis IVMP i



kombination med MTX. Den vurderende øjenlæge var blindet for behandlingstildelingen, og patienterne blev instrueret i ikke at oplyse deres behandling ved de oftalmologiske vurderinger.

Studiet inkluderede patienter i alderen 18–65 år med aktiv moderat til svær GO. Centrale eksklusionskriterier omfattede immunsuppressiv behandling, orbital strålebehandling eller orbital dekompressionskirurgi inden for de foregående tre måneder. Derudover blev patienter med unormal hjerte-, lever- eller nyrefunktion, andre autoimmune sygdomme eller malign sygdom ekskluderet.

Effektanalyserne blev udført på den randomiserede studiepopulation. De primære kliniske effektmål omfattede sygdomsaktivitet målt ved CAS-score, diplopi og proptose.

3.2.2.8 Lanzolla et al. 2021 (STAGO) [7]

STAGO var et fase 2, enkeltcenter, randomiseret, open-label og adaptivt studie, som undersøgte effekten af tillæg af atorvastatin til IVMP hos patienter med aktiv moderat til svær GO og samtidig hyperkolesterolemie. Studiet blev gennemført i Italien mellem juni 2020 og november 2020, hvor 88 patienter blev randomiseret 1:1 til behandling med IVMP og atorvastatin (ST-gruppen, n=44) eller IVMP alene (NST-gruppen, n=44).

Patienterne i interventionsgruppen modtog IVMP 500 mg ugentligt i seks uger efterfulgt af 250 mg ugentligt i yderligere seks uger (kumulativ dosis 4,5 g) samt atorvastatin 20 mg dagligt i 24 uger. Kontrolgruppen modtog samme IVMP-regime uden atorvastatin. Patienterne var ikke blindede for behandlingstildeling, men den undersøgende læge var blindet.

Det primære effektmål var et sammensat behandlingsrespons ved uge 24 baseret på ændringer i proptose, Clinical Activity Score (CAS), øjenspalteåbning, diplopi og synsstyrke. Effektanalyserne blev udført i den modificerede intention-to-treat-population, som omfattede patienter, der gennemførte uge 12-besøget. Det primære effektmål blev evalueret ved uge 24 efter afsluttet behandling.

3.2.2.9 Mu et al. 2020 [19]

Mu et al. 2020 var et randomiseret, open-label enkeltcenterstudie, som sammenlignede to forskellige IVMP-regimer hos patienter med aktiv moderat til svær GO. Studiet blev gennemført i Kina i perioden januar 2012 til juni 2017. I alt 90 patienter med aktiv moderat til svær GO blev randomiseret 1:1 til et ugentligt IVMP-regime (n=46) eller et dagligt IVMP-regime (n=44).

Patienterne blev behandlet i 12 uger. Det ugentlige regime bestod af 0,5 g IVMP ugentligt i seks uger efterfulgt af 0,25 g ugentligt i yderligere seks uger, svarende til en kumulativ dosis på 4,5 g. Det daglige regime bestod af 0,5 g IVMP dagligt i fem på hinanden følgende dage efterfulgt af oral methylprednisolon i tre måneder med gradvis nedtrapning. Den samlede kumulative glukokortikoiddosis var 4,5 g i den ugentlige gruppe og 4,3 g i den daglige gruppe.

Studiet inkluderede patienter med aktiv moderat til svær GO diagnosticeret efter EUGOGO-kriterierne. Ingen af patienterne havde tidligere modtaget steroidbehandling, orbital strålebehandling eller orbital kirurgi. Alle patienter modtog samtidig standardbehandling, herunder lokale symptomlindrende tiltag og behandling af den underliggende thyreoideasygdom.



Centrale eksklusionskriterier omfattede infektionssygdomme, allergier, andre autoimmune sygdomme, iskæmisk hjertesygdom, diabetes mellitus, hypertension, lever- eller nyresygdom samt alkoholmisbrug.

Effektanalyserne blev udført på den randomiserede studiepopulation. Det primære effektmål var samlet behandlingsrespons ved uge 12. Derudover blev sygdomsaktivitet vurderet ved CAS-score, oftalmologiske fund og CT-baserede mål.

Der er ikke rapporteret frafald under behandlingsperioden.

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med aktiv moderat til svær Graves' orbitopati	Flere af komparator-studierne er udført med asiatiske populationer, og sygdomsmanifestationen varierer væsentligt mellem asiatiske og kaukasiske patienter.	Patienter med aktiv moderat til svær Graves' orbitopati
Intervention	Teprotumumab i 24 uger	Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.	Teprotumumab i 24 uger
Komparator	Intravenøs methylprednisolon (IVMP) i 12 uger	IVMP er en relevant komparator, men manglende inklusion af IVMP + mycophenolat og tocilizumab medfører usikkerhed.	IVMP i 12 uger
Effektmål	Diplopi og proptose	Diplopi og proptose er de mest relevante effektmål til at beskrive den langtidssigtede effekt af teprotumumab og IVMP, men Clinical Activity Score og sygdomsopblussen er også væsentlige effektmål.	Diplopi, proptose og sygdomsopblussen

3.3.1 Population

Baselinekarakteristika for de studier, der er anvendt i den indirekte sammenligning af teprotumumab og IVMP, fremgår af Tabel 5. Ansøger har fravalgt OPTIC-J i den indirekte sammenligning med henvisning til, at studiet er gennemført i en asiatisk population, hvor graden af proptose generelt er mindre udtalt end i de vestlige populationer, der indgår i de øvrige studier. Baselinekarakteristika for de to grupper, som modtog teprotumumab, var overordnet sammenlignelige med hensyn til alder (gennemsnitsalder 51,6 år), køn (mænd 29,3-35%),



etnicitet, rygning (rygere 22-26%) og proptose (22,6-23,4 mm). Andelen af patienter med diplopi var dog højere i fase 2-studiet (90 %) end i OPTIC (68 %). Desuden havde 11 % af patienterne i fase 2-studiet tidligere modtaget radiojodbehandling (RIT), mens denne oplysning ikke blev rapporteret for OPTIC.

De otte IVMP-populationer var betydeligt mere heterogene end teprotumumab-studierne. Baselinekarakteristika varierede væsentligt mellem studierne med hensyn til alder (gennemsnitsalder 35,2-52 år), andelen af mænd (21-61 %), andelen af rygere (0-60 %), varigheden af øjensymptomer (1-14 måneder), andelen af patienter med diplopi (34,8-75 %) samt andelen af patienter, der tidligere havde modtaget RIT (6-33 %). Derudover var fire studier gennemført i europæiske populationer og fire i asiatiske populationer.



Tabel 5. Baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier anvendt i den komparative analyse af effekt

Studie	Kahaly et al. 2005	Aktaran et al. 2007	Bartalena et al. 2012	Zhu et al. 2014	He et al. 2017	MINGO – Kahaly et al. 2018	Shen et al. 2022	Mu et al. 2020	Smith et al. 2017	OPTIC – Douglas et al. 2020/ CSR
Studiedesign	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT (fase 2)	RCT (fase 3)
Behandling	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,98g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	Teprotumumab	Teprotumumab
N	35	25	54	39	18	81	30	46	42	41
Varighed (uger)	12	12	12	12	12	12	12	12	24	24
Alder (år)	52	44,3	50	45,3	41,2	50,6	46,5	35,2	51,6	51,6
Mænd (%)	28,57	44	42,59	38,46	44,44	21	30	60,87	35	29,3
Race	Europæisk*	Europæisk*	Europæisk*	Asiatisk*	Asiatisk*	Europæisk *	Asiatisk*	Asiatisk*	Hvid 86% Sort 9% Asiatisk 2%	Hvid 85% Sort 10% Asiatisk 5%
Ryger, %	60	40	54	13,51	22,2	51	0	34,8	26	22
Varighed af symptomer (måneder)	4	1–52	12,4	13,63	61	8,5	6	12,64	8,5	6,2



Studie	Kahaly et al. 2005	Aktaran et al. 2007	Bartalena et al. 2012	Zhu et al. 2014	He et al. 2017	MINGO – Kahaly et al. 2018	Shen et al. 2022	Mu et al. 2020	Smith et al. 2017	OPTIC – Douglas et al. 2020/ CSR
Gennemsnitlig baseline proptosis (mm)	Kahaly et al. 2005	Aktaran et al. 2007	22,2	Zhu et al. 2014	17,2	21,27	22,3	17,25	23,4	22,62
Diplopi ved baseline, n (%)	RCT	RCT	74 (40)	RCT	12 (66,6)	52 (66,7)	21 (70)	16 (34,8)	38 (90)	28 (68)
RIT (%)	IVMP 4,5 g ugentligt	IVMP 4,5 g ugentligt	9	IVMP 4,5 g ugentligt	33,3	20	20	6	11,5	NR

Forkortelser: CSR, klinisk studierapport; IVMP, intravenous methylprednisolone; N, antal; NR, ikke rapporteret; RCT, randomized controlled trial; RIT, radioiodine therapy; * Etnicitet antaget ud fra studielokalitet; 1 Median varighed af GO; 2 Varighed (interval) af GO



Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige forskelle mellem patientpopulationerne i studierne af teprotumumab og IVMP med hensyn til etnicitet, sygdomsvarighed og øvrige baselinekarakteristika. Målpopulationen for matchingen i MAIC-analysen er baseret på samlede karakteristika fra flere studier frem for én studiepopulation. Dette medfører usikkerhed om, hvorvidt patientpopulationerne kan matches tilstrækkeligt til at understøtte en valid indirekte sammenligning (se afsnit 3.3.1). Desuden er der usikkerhed om resultaternes overførbare til danske patienter med aktiv moderat til svær GO pga. etnicitetsforskellen.

Medicinerådet bemærker, at teprotumumab er godkendt til moderat svær GO generelt, mens den aktuelle vurdering er afgrænset til patienter med aktiv moderat til svær GO, i overensstemmelse med den ansøgte population. Aktiv sygdom er defineret ved CAS ≥ 3 , men inklusionskriteriet vedr. CAS i fase 2-studiet og OPTIC var CAS ≥ 4 , mens det i OPTIC J var CAS ≥ 3 . Teprotumumab har dog også vist effekt overfor placebo til GO med varighed på 2 til 10 år og CAS ≤ 1 eller ingen yderligere inflammation eller progression i proptose/diplopi i mindst 1 år [20]. Dette indikerer, at behandlingseffekten ved teprotumumab ikke nødvendigvis er begrænset til patienter med udtalt klinisk inflammatorisk aktivitet. IVMP er derimod primært undersøgt og anvendt ved aktiv inflammatorisk GO, og den dokumenterede behandlingseffekt er i væsentlig grad baseret på studier af patienter med aktiv sygdom. Samlet set kan dette pege på, at teprotumumab og IVMP potentielt kan have forskellig klinisk relevans afhængigt af sygdomsbilledet. Teprotumumab kan eksempelvis være relevant hos patienter, hvor vedvarende proptose og diplopi udgør de væsentligste sygdomsmanifestationer trods begrænset klinisk inflammatorisk aktivitet. Der foreligger dog ikke analyser, der dokumenterer, hvordan behandlingseffekten af henholdsvis teprotumumab og IVMP varierer med baseline-CAS, og en eventuel differentiering mellem behandlingerne ud fra graden af inflammatorisk aktivitet kan derfor ikke anses for veldokumenteret.

Medicinerådet bemærker desuden at fase 2-studiet, OPTIC og OPTIC J ikke inkluderer patienter med dysthyroid opticusneuropati, og at teprotumumabs indikation kun er til moderat-svær GO. Disse patienter risikerer at miste synet, og der årligt er 10-20 af disse patienter i Danmark. Der findes dog et systematisk review med en meta-analyse af observationelle studier, som tyder på, at teprotumumab er effektivt hos disse patienter [21]. Ved utilstrækkelig effekt af medicinsk eller kirurgisk behandling eller kontraindikationer kunne teprotumumab være relevant til synstruende GO. Et igangværende RCT (NCT07594912) af teprotumumab N01 (samme aminosyresekvens som teprotumumab, men med en ændret flydende formulering) versus IVMP efter akut orbital dekompression hos patienter med dysthyroid opticusneuropati estimeres afsluttet i 2028.[21].

3.3.2 Intervention

Interventionen blev administreret intravenøst hver tredje uge over en periode på 24 uger med i alt 8 infusioner. Opstartsdosis var 10 mg/kg. Ved uge 3 opskaleres dosis til 20 mg/kg og fastholdes resten af perioden. Majoriteten af patienterne i teprotumumab



grupperne modtog alle 8 infusioner (92,7% i fase 2-studiet og 95% i OPTIC). Ansøger vurderer, at hætteglas ikke kan deles i dansk klinisk praksis, hvorfor der vil være et spild forbundet med administration af teprotumumab, se afsnit 6.1 vedr. beregning af lægemiddelomkostninger. Graden af dosisreduktion ift. fuld dosis var lav (<2 %).

Tabel 6. Doser i OPTIC

	Placebo (N=42)	Teprotumumab (N=41)
Antal administrerede doser		
Gennemsnit (SD)	████	████
Median	████	████
Min, max	████	████
Antal administrerede doser, n (%)		
1 dose	████	████
2 doser	████	████
3 doser	████	████
4 doser	████	████
5 doser	████	████
6 doser	████	████
7 doser	████	████
8 doser	████	████
Antal dage i behandling		
Gennemsnit (SD)	████	████
Median	████	████
Min, max	████	████
Antal dage i studiet (dobbelblindende periode)		
Mean (SD)	████	████
Median	████	████



	Placebo (N=42)	Teprotumumab (N=41)
Min, max	■	■
Patienter med ufuldstændig dosis administreret, n (%)	■	■
Patienter med afbrydelse af infusion, n (%)	■	■

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis. Ved sygdomsopblussen kan det være relevant at genbehandle med teprotumumab, hvilket ikke var muligt i studierne.

I et observationelt studie blev 24 % af de patienter, som havde fået et fuldt behandlingsforløb med teprotumumab, genbehandlet med teprotumumab i løbet af en gennemsnitlig opfølgningsperiode på 25,5 måneder (range: 14-36 måneder) [22].

3.3.3 Komparator

Ansøger har valgt IVMP som komparator for patienter med aktiv moderat til svær GO. Valget er baseret på udtalelser fra en dansk klinisk ekspert samt danske behandlingsvejledninger, som begge angiver IVMP som standardbehandling til patienter med aktiv moderat til svær GO i Danmark.

Data for IVMP er sammenlagt fra otte forskellige studier. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes en fast dosis, som er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Komparator administreres intravenøst ugentligt over en periode på 12 uger med i alt 12 infusioner. Dosis var 500 mg ved de første 6 infusioner og 250 mg ved de næste 6 infusioner. Der var ikke efterfølgende behandling i studierne – hverken for komparator eller intervention.

Medicinrådets vurdering af komparator

IVMP er den primære standardbehandling i dansk klinisk praksis og dermed en relevant komparator. Der synes generelt at være begrænset variation i doseringshyppighed og behandlingsvarighed blandt de studier, der indgår i evidensgrundlaget for IVMP. Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med, at mycophenolat i tillæg til IVMP og tocilizumab som monoterapi ikke er en del af komparatorgrundlaget. I et RCT af IVMP vs. mycophenolat i tillæg til IVMP var andelen med respons ved uge 24 størst ved kombinationsbehandling (OR ved uge 12: 1,76 [95 % CI: 0,92; 3,39] og OR ved uge 24: 2,16 [95 % CI 1,09; 4,25]) [17]. Et RCT fandt, at tocilizumab var mere effektivt end placebo for patienter med aktiv moderat til svær GO, som havde haft utilstrækkelig effekt af IVMP (proptose ved uge 16 for tocilizumab var -1.5 [95 % CI -2.0 to 0.5] mm vs placebo 0.0 [95 % CI -1.0 to 0.5] mm; P = .01).

Medicinrådet vurderer, at ca. 40 % af danske patienter med aktiv moderat til svær GO behandles med IVMP alene, ca. 40 % med mycophenolat i kombination med IVMP, og ca.



20 % med tocilizumab ved kontraindikation mod eller utilstrækkelig effekt af førstevalgsbehandling [6]. En sammenligning mod tocilizumab til de patienter, som har kontraindikation eller utilstrækkelig effekt af førstevalgsbehandlingen, kunne være relevant, hvis der havde været et tilstrækkeligt datagrundlag.

3.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål:

- Gennemsnitlig ændring fra baseline i GO-QOL-score ved 24 uger.
- Gennemsnitlig ændring fra baseline i proptose ved 24 uger.
- Gennemsnitlig ændring fra baseline i CAS ved 24 uger.
- Andel patienter med respons på diplopi ved 24 uger.
- Sygdomsopblussen for diplopi og proptose

Den statistiske sammenligning mellem teprotumumab og IVMP er dog kun udført for diplopi-respons (mindskning i diplopi-niveau) og ændring fra baseline i proptose.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at de relevante effektmål er inkluderet i ansøgningen, men at det er en væsentlig usikkerhed, at kun diplopi og proptose er analyseret, og at analysen er lavet på trods af populationsforskelle i teprotumumab- og IVMP-studier.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Da der ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellem teprotumumab og IVMP, har ansøger udført en indirekte sammenligning ved hjælp af en uforankret MAIC-analyse. Der foreligger ikke placebokontrollerede studier af det anbefalede IVMP-regime på 4,5 g (der er dog et studie af IVMP på 6 g), hvorfor MAIC-analysen er uforankret [23].

Analysen er baseret på individdata fra fase 2-studiet [8] og OPTIC [4] for teprotumumab samt en metaanalyse af aggregerede data fra otte randomiserede kontrollerede studier af IVMP (syv studier vedr. proptose og fire studier vedr. diplopi) [12–19]. I MAIC-analysen for ændring i proptose blev patienterne i teprotumumab-studierne vægtet sådan, at andel med rygning, diplopi ved baseline, proptose ved baseline og tidligere radiojodbehandling svarede til den gennemsnitlige andel i IVMP-studierne. MAIC-analysen for diplopirespons blev patienterne i teprotumumab-studierne vægtet sådan, at andelen med rygning, proptose ved baseline, tidligere radiojodbehandling, køn og alder svarede til den gennemsnitlige andel i IVMP-studierne.

Tidspunkterne for vurdering af behandlingseffekt var forskellige mellem studierne. I teprotumumab-studierne blev proptose og diplopi vurderet ved uge 24, svarende til afslutningen af behandlingen. I IVMP-studierne blev proptose og diplopi vurderet ved



uge 12, hvilket svarer til afslutningen af det standardiserede 12-ugers behandlingsforløb. Selvom vurderingstidspunkterne ikke er identiske, er de valgt for at afspejle det forventede maksimale behandlingseffektstidspunkt. Studier af IVMP indgår i metaanalyserne af proptose og diplopi i det omfang, der er anvendeligt rapporterede effektestimater.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at MAIC-analysen er velbegrundet, men patientpopulationerne er trods vægtning på flere relevante variable ikke fuldt sammenlignelige. Medicinrådet bemærker, at justering for både effektmodifikatorer og prognostiske variable er nødvendig for at en uforankret MAIC er unbiased. Der blev ikke justeret for etnicitet og sygdomsvarighed, som potentielt kan have betydning for sygdomspræsentation og behandlingseffekt ved GO. Dette bidrager til usikkerhed om validiteten af resultaterne af den indirekte sammenligning.

Idet IVMP i dansk klinisk praksis gives længere end 12 uger hos enkelte patienter, er der usikkerhed forbundet med at sammenligne effekt af IVMP ved 12 uger med effekt af teprotumumab ved 24 uger. Der er dog ikke tilstrækkelige effektdata til at kunne belyse effekten af en mere individualiseret behandlingsvarighed af IVMP. Medicinrådet bemærker ligeledes, at andelen med diplopi-respons blandt patienterne i behandling med placebo i teprotumumab-studierne steg ved hhv. uge 18 og 24 (se Figur 7 og Figur 8). En eventuel forekomst af dette spontane respons hos IVMP-behandlede patienter vil ikke være inkluderet i estimerne for IVMP, da effektdata for IVMP er baseret på kun 12 ugers opfølgning. Samlet set kan forskellen i opfølgningstiden give bias til fordel for teprotumumab.



3.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 7 ses resultater fra sammenligningen mellem teprotumumab og IVMP.

Tabel 7. Oversigt over resultater

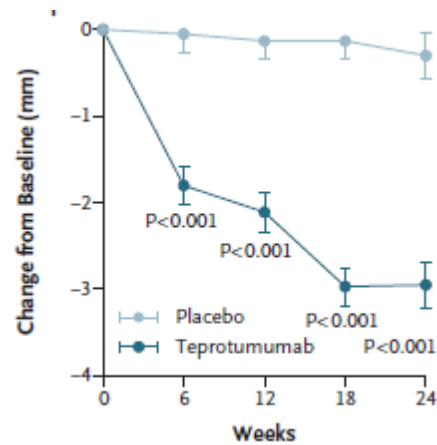
	Puljet fase 2- studie og OPTIC (uvægtet)		Puljet fase 2- studie og OPTIC (vægtet, effektiv sample=31,4 for proptose og 49,5 for diplopi)	
Effektmål	Teprotumumab (N=83)		IVMP (N for proptose=282, N for diplopi=87)	MAIC-resultat for teprotumumab vs. IVMP
Gennemsnitlig ændring i proptose (mm)	■	■	■	■
Diplopi (odds ratio)	■	■	■	■

3.4.3 Proptose: Gennemsnitlig ændring fra baseline

3.4.3.1 Teprotumumab

Proptose i teprotumumab-studierne blev målt i studieøjet ved hjælp af et Hertel-eksoftalmometer. Der er betydelig måleusikkerhed forbundet med vurdering af proptose, idet målingen udviser både intra- og interobservatørvariation. Ændringen i proptose fra baseline blev analyseret ved hjælp af en *mixed model for repeated measures*. Modellen inkluderede baselineværdien for proptose, rygestatus, behandlingsgruppe, tidspunkt, interaktionen mellem behandling og tidspunkt samt interaktionen mellem baselineværdi og tidspunkt. Målingerne blev inkluderet i analyserne (svarende til randomisering) uanset eventuelt behandlingsophør, hvis den var tilgængelig. Manglende data vedrørende ændring i proptose er ikke rapporteret eksplicit, men på baseret på følgende synes andelen med manglende data at være lille: I OPTIC var der to patienter i hver behandlingsarm, som ikke gennemførte hele studieperioden. I fase 2-studiet var der 6 i hver arm, som ophørte med behandlingen.

Gennemsnitlig ændring i proptose fra baseline i teprotumumab-gruppen og placebo-gruppen ses for fase 2-studiet i Figur 2, for OPTIC i Figur 3 og for OPTIC J i Figur 4.



Change from Baseline in Proptosis

Week	Placebo (mm)	Teprotumumab (mm)
0	0.00	0.00
6	-0.38	-2.00
12	-0.64	-2.70
18	-0.59	-3.26
24	-0.53	-3.32

Weeks

LSM Proptosis Change from BL (mm)

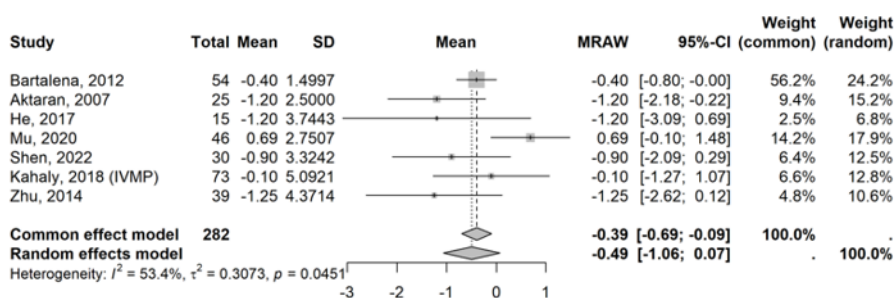
Weeks	Control (mm)	100 mg/kg (mm)	p-value (100 mg/kg vs BL)	n
0	0.0	0.0		27
3	-0.1	-0.72	p=0.028	27
6	-0.22	-1.29	p=0.0050	27
12	-0.26	-1.74	p=0.0005	27
18	-0.47	-2.14	p=0.0002	27
24	-0.37	-2.36	p<0.0001	27

Side 36/104



3.4.3.2 Metaanalyse af IVMP

For IVMP blev der gennemført en random-effects enkeltarms-metaanalyse af ændringen i proptose fra baseline på tværs af syv IVMP-studier. Resultatet var en reduktion i proptose på 0,49 mm (Figur 5).



Figur 5. Gennemsnitlig ændring i proptose fra baseline til uge 12 i IVMP-armen med en kumulativ dosis på cirka 4,5 g

3.4.3.3 MAIC: Teprotumumab versus IVMP

Estimatet for metaanalysen af de syv IVMP-studier blev sammenlignet med individuelle patientdata fra de to teprotumumab-studier (matchet på baselinekarakteristika: rygning, baseline diplopi, baseline proptose, radiojodbehandling). Den effektive stikprøvestørrelse (ESS) blev reduceret fra 83 til 31,4 i den matchede analyse. Resultatet ses i Tabel 8.

Tabel 8. Proptose: Gennemsnitlig ændring (millimeter) fra baseline baseret på MAIC-analysen

	Puljet fase 2- studie og OPTIC (uvægtet)	Puljet fase 2- studie og OPTIC (vægtet)	
Outcome	Teprotumumab (N=83)	IVMP (N=282)	Teprotumumab vs. IVMP
Ændring i baseline proptose (mm)			

Forkortelse: IVMP, intravenous methylprednisolone; N, antal

Medicinrådets vurdering af gennemsnitlig ændring i proptose fra baseline

Teprotumumab synes mere effektivt end IVMP, men der er usikkerhed forbundet med MAIC'en pga. populationsforskelle mellem teprotumumab-studierne og IVMP-studierne (se afsnit 3.2.1 og 3.3.1). Derudover er der mindre ændring i proptose i teprotumumab-armen (-2,36) i OPTIC J, som ikke indgår i MAIC-analysen, end i fase 2-studiet (cirka -3) og OPTIC (-3,32).

Det bemærkes, at den enkeltarmede metaanalyse af IVMP estimerer en gennemsnitlig proptosereduktion på 0,49 mm, hvilket er på niveau med den udvikling, der observeres i



placeboarmene i OPTIC (reduktion på 0,53). Det er dog erfaringen fra dansk klinisk praksis, at IVMP kun har en beskedne effekt på reduktion i proptose.

3.4.4 Diplopi-respons

Ændringer i graden af diplopi blev vurderet ved hjælp af Gormans subjektive diplopiskala (interval 0-3), som omfatter fire kategorier:

- Ingen diplopi (fraværende, score 0)
- Diplopi i primær blikretning, når patienten er træt eller lige er vågnet (intermitterende, score 1)
- Diplopi i yderstillinger af blikket (inkonstant, score 2)
- Vedvarende diplopi i primær blikretning eller læsestilling (konstant, score 3)

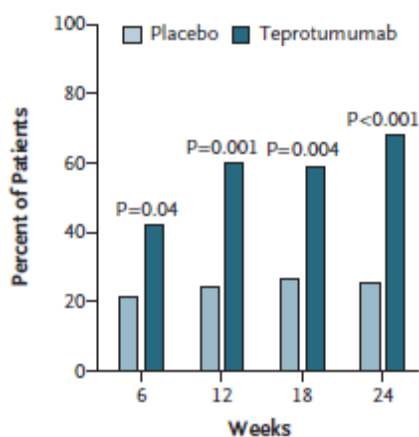
Diplopi-respons er defineret ved en reduktion på mindst ét trin på skalaen, og det er opgjort blandt patienter med diplopi ved baseline – både teprotumumab-studier og IVMP-studier.

3.4.4.1 Teprotumumab

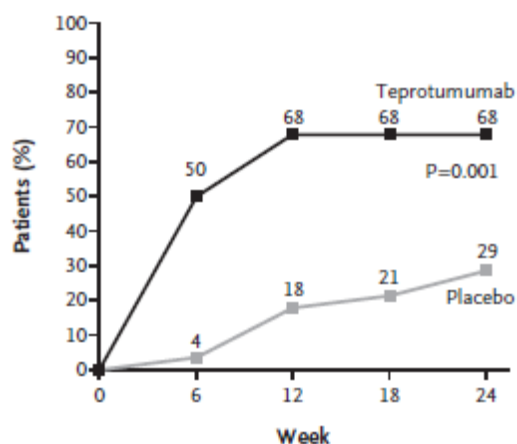
Patienter, som ophørte med forsøgsbehandlingen før uge 24 i den dobbeltblindede behandlingsperiode, blev betragtet som non-respondere, medmindre der forelå en vurdering ved uge 24.

I fase 2-studiet havde 90 % diplopi ved baseline i teprotumumab-armen og 69 % i placebo-armen, i OPTIC havde 68 % diplopi ved baseline i hver arm, og i OPTIC J havde 81 % diplopi ved baseline i teprotumumab-armen og 74 % i placebo-armen.

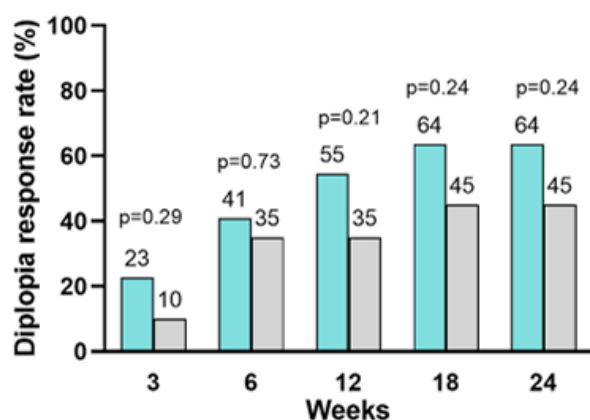
Andelen af patienter med diplopi-respons i fase 2-studiet ved uge 6, 12, 18 og 24 i henholdsvis placebogruppen og teprotumumab-gruppen ses for fase 2-studiet i Figur 6, OPTIC i Figur 7 og OPTIC J i Figur 8.



Figur 6. Diplopi-respons i fase 2-studiet, andelen af patienter med diplopi ved baseline, som oplevede en forbedring på ≥ 1 grad



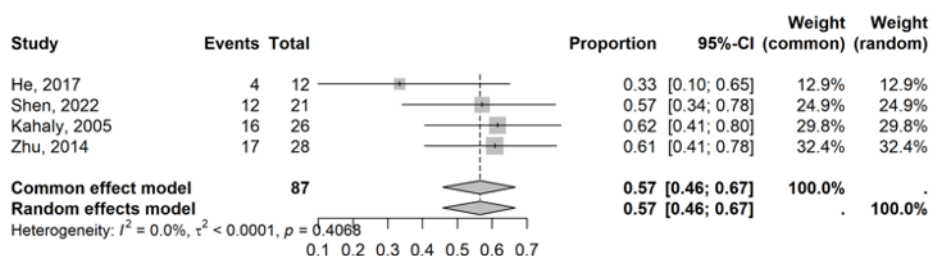
Figur 7. Diplopi-respons i OPTIC, andelen af patienter med diplopi ved baseline, som oplevede en forbedring på ≥ 1 grad



Figur 8. Diplopi-respons i OPTIC J, andelen af patienter med diplopi ved baseline, som oplevede en forbedring på ≥ 1 grad (teprotumumab (lyseblå) vs. placebo (grå))

3.4.4.2 IVMP: Metaanalyse

Andelen med diplopi-respons i ansøgers metaanalyse af fire IVMP-studier ses i Figur 9.



Figur 9. Diplopi-respons ved uge 12 i IVMP-armen med en kumulativ dosis på cirka 4,5 g



3.4.4.3 Teprotumumab versus IVMP: MAIC

Estimatet fra metaanalysen af de fire IVMP-studier blev sammenlignet med de samlede individuelle patientdata (IPD) fra de to teprotumumab-studier i MAIC'en (matching på baselinekarakteristika: rygning, proptose ved baseline, tidligere radiojodbehandling, køn og alder). Den effektive stikprøvestørrelse (ESS) blev reduceret fra 83 til 49,5. Resultatet fra MAIC'en ses i Tabel 9. Odds ratioen var 2,09, mens den rå risiko ratio, beregnet ud fra responsrater på 73 % og 57 %, var cirka 1,28.

Tabel 9. Odds ratio for diplopi-respons for teprotumumab sammenlignet med IVMP baseret på MAIC-analyse

	Puljet fase 2- studie og OPTIC (uvægtet)	Puljet fase 2- studie og OPTIC (vægtet)		
Udfald	Teprotumumab (N=83)	IVMP (N=87)	MAIC: Teprotumumab vs. IVMP	
Diplopi-respons, respons/OR (95 % CI)	■	■	■	■

Forkortelser: IVMP, intravenøs methylprednisolon; MAIC, matching adjusted indirect comparison; N, number; OR, Odds ratio

Medicinerådets vurdering af diplopi-respons

Der er usikkerhed forbundet med MAIC'en pga. populationsforskelle mellem teprotumumab-studierne og IVMP-studierne (se afsnit 3.2.1 og 3.3.1). Derudover matchede ansøger ikke på baseline diplopi i MAIC'en for diplopirespons, da analysen alene omfattede patienter med diplopi ved baseline. MAIC'en tager dermed ikke højde for potentielle forskelle i diplopiens sværhedsgrad ved baseline mellem studierne (fx var andelen med konstant diplopi cirka 20 % i to IVMP-studier, 37 % i ét IVMP-studie, 60 % i ét IVMP-studie, 35 % i fase 2-studiet og ikke rapporteret i OPTIC), hvilket kan bidrage til usikkerhed om patientpopulationernes sammenlignelighed.

3.4.5 Sygdomsopblussen

3.4.5.1 Teprotumumab: OPTIC

Sygdomsopblussen (flare) af proptose er af ansøger defineret ved forøgelse af proptose med ≥ 2 mm i forhold til uge 24. Sygdomsopblussen af diplopi er af ansøger defineret ved minimum én grads forøgelse af diplopi.

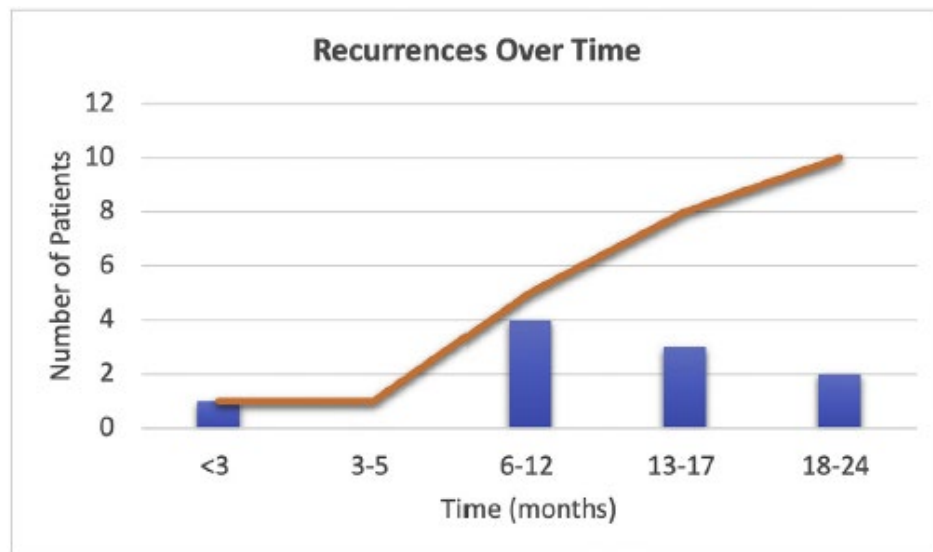
I teprotumumab-armen i fase 3-studiet blev sygdomsopblussen observeret hos 9 af 34 patienter (26 %) med proptose-respons og hos 4 af 19 patienter (21 %) med diplopi-respons blandt de patienter, der deltog i opfølgingsperioden fra uge 25 til uge 71 (tal fra ansøgningen).



3.4.5.2 Teprotumumab: Hwang et al. 2023 [11]

Sygdomsopblussen ('recurrence') blev defineret som samtidig forværring af både proptose (≥ 2 mm) og sygdomsaktivitet (CAS ≥ 2 point) efter tidligere behandlingsrespons.

Af de 21 inkluderede patienter opnåede 17 initialt behandlingsrespons. I løbet af opfølgningsperioden på 2 år oplevede 10 (59 %) af disse patienter sygdomsopblussen. Den gennemsnitlige tid til opblussen var 12,3 måneder efter afsluttet behandling.



Figur 10. Sygdomsopblussen ('recurrence') blandt 17 patienter med initialt behandlingsrespons

3.4.5.3 IVMP: Kahaly et al. 2018

Forværring af GO (recidiv eller tilbagefald i forhold til baseline) blev defineret som forværring af mindst to af følgende parametre i mindst ét øje: inflammatorisk øjenlågsoedem, CAS (≥ 2 point), proptose (>2 mm), øjenlågssåbning (≥ 2 mm), diplopi, øjenmotilitet eller udvikling af dystyroid optikusneuropati.

Ved uge 24 havde 4 ud af 38 patienter (11 %) behandlet med 4,5 g IVMP oplevet sygdomsopblussen. Ved uge 36 havde yderligere 3 patienter i behandlingsgruppen haft sygdomsopblussen.

3.4.5.4 IVMP: Lanzolla et al. 2021

Sygdomsopblussen ('relapse') blev defineret som forværring af mindst to af følgende parametre mellem uge 12 og uge 24: CAS, proptose, øjenlågssåbning, diplopi eller synsskarphed. Blandt patienter behandlet med IVMP alene blev sygdomsopblussen ved uge 24 observeret hos 15 % af patienterne.



3.4.5.5 IVMP: Bartalena et al. 2012

Sygdomsopblussen blev defineret som udvikling af dystyroid optikusneuropati eller forværring af mindst to af følgende parametre: øjenlågsåbning, inflammatoriske bløddelsforandringer, proptose (≥ 2 mm), øjenmotilitet eller diplopi.

Blandt patienter med behandlingsrespons ved uge 12 blev tilbagefald af GO ved uge 24 observeret hos 33 % af patienterne i 7,47 g-gruppen, 21 % i 4,98 g-gruppen og 40 % i 2,25 g-gruppen efter ophør med IVMP.

Medicinerådets vurdering af sygdomsopblussen

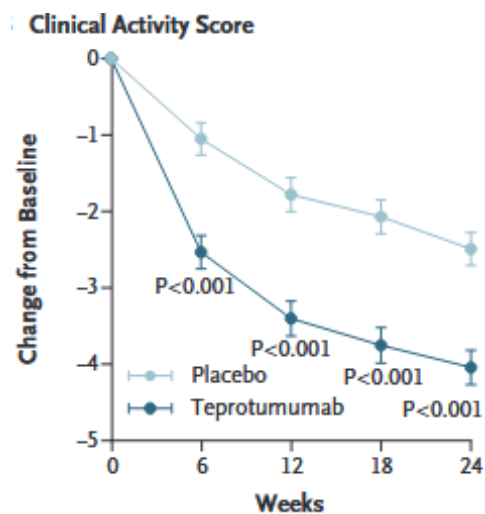
Medicinerådet vurderer, at sammenligningen af sygdomsopblussen mellem teprotumumab og IVMP er forbundet med betydelig usikkerhed. Estimerne for sygdomsopblussen efter IVMP i en dosis tilsvarende dansk klinisk praksis var numerisk lavere (i IVMPs favør) end estimerne efter teprotumumab. Resultaterne kan imidlertid ikke sammenlignes direkte på grund af væsentlige forskelle i definitionen af sygdomsopblussen, udvælgelsen af patienter, opfølgningstiden og tidspunktet for opgørelsen. Medicinerådet vurderer derfor, at der ud fra det nuværende evidensgrundlag ikke kan antages at være forskel i sygdomsopblussen mellem IVMP og teprotumumab.

Medicinerådet vurderer derfor, at der ud fra det nuværende evidensgrundlag ikke kan antages at være forskel i sygdomsopblussen mellem IVMP og teprotumumab.

3.4.6 CAS: Gennemsnitlig ændring fra baseline

3.4.6.1 Teprotumumab: OPTIC, fase 2-studiet og OPTIC-J

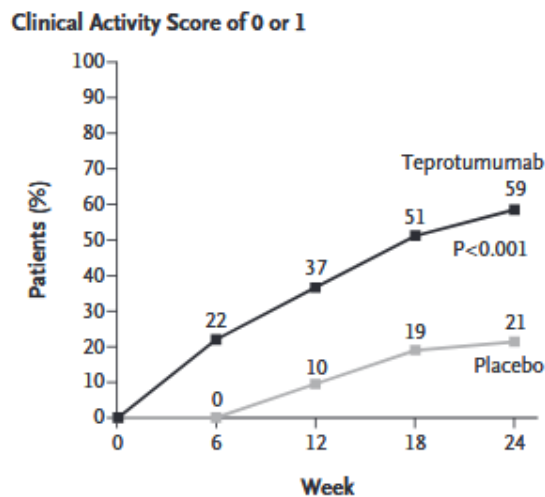
Den gennemsnitlige ændring i CAS fra baseline ved 24 uger viste en større reduktion i sygdomsaktivitet blandt patienter behandlet med teprotumumab end blandt patienter behandlet med placebo (-3,43 (SD 0,18) vs. -1,85 (SD 0,17) point), svarende til en statistisk signifikant forskel mellem grupperne ($p < 0,001$) jf. Figur 11.



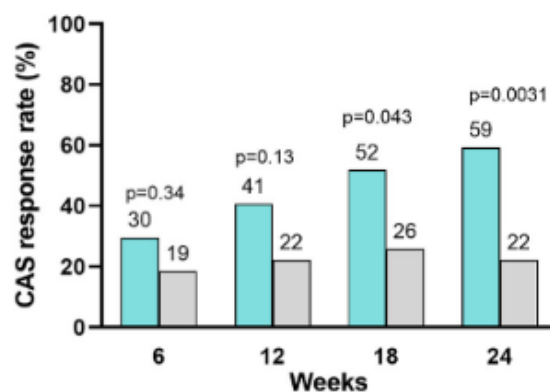
Figur 11. Gennemsnitlig ændring i CAS fra baseline i fase 2-studiet [8]



I OPTIC-studiet steg andelen af patienter med CAS 0-1 løbende gennem behandlingsforløbet og var ved alle opfølgningstidspunkter højere blandt patienter behandlet med teprotumumab end blandt patienter behandlet med placebo [4] jf. Figur 12.



Figur 12. CAS-respons i OPTIC, andelen af patienter med CAS ≤ 1 i OPTIC [4]



Figur 13. CAS-respons i OPTIC J, andelen af patienter med CAS ≤ 1 (teprotumumab (lyseblå) vs. placebo (grå)) [9]

I OPTIC J opnåede 59 % af patienterne behandlet med teprotumumab et CAS-respons sammenlignet med 22 % af patienterne behandlet med placebo [9] jf. Figur 13. Forskellen mellem grupperne var statistisk signifikant (behandlingsforskel 37 procentpoint; 95 % KI 13 til 62; $p=0,0031$).

3.4.6.2 IVMP: Bartalena et al. 2012

Hos 54 patienter behandlet med IVMP (kumulativ dosis 4,98 g) blev der observeret et statistisk signifikant fald i sygdomsaktiviteten målt ved CAS fra baseline til uge 12. Den gennemsnitlige ændring var $-2,3$ point (SD 1,4; $p<0,0001$) [12].



3.4.6.3 IVMP: Aktaran et al. 2007

Hos 25 patienter behandlet med IVMP (kumulativ dosis 4,5 g) blev der observeret et fald i sygdomsaktiviteten målt ved CAS fra et gennemsnit på 5,2 (SD 0,8) ved baseline til 2,1 (SD 0,6) efter 3 måneders behandling. Dette svarer til en gennemsnitlig reduktion på 3,1 CAS-point ($p < 0,0001$) [13].

3.4.6.4 IVMP: He et al. 2017

He et al. (2017) rapporterede et statistisk signifikant fald i sygdomsaktiviteten målt ved CAS fra et gennemsnit på 3,6 (SD 1,1) ved baseline til 3,0 (SD 1,5) ved uge 12 blandt 18 patienter behandlet med ugentlig IVMP (kumulativ dosis 4,5 g). Den gennemsnitlige ændring fra baseline var således -0,6 CAS-point [14].

3.4.6.5 IVMP: Mu et al. 2020

Mu et al. (2020) rapporterede et statistisk signifikant fald i sygdomsaktiviteten målt ved CAS blandt 46 patienter behandlet med ugentlig IVMP (kumulativ dosis 4,5 g). Den gennemsnitlige CAS faldt fra 4,0 (SD 1,0) ved baseline til 2,0 (SD 1,0) ved uge 12, svarende til en gennemsnitlig reduktion på 2,0 CAS-point ($p < 0,01$) [19].

3.4.6.6 IVMP: Zhu et al. 2014

I studiet af Zhu et al. (2014) sås en statistisk signifikant reduktion i sygdomsaktiviteten målt ved CAS blandt 39 patienter behandlet med ugentlig IVMP (kumulativ dosis 4,5 g). Median CAS faldt fra 4 (IQR 3-5) ved baseline til 2 (IQR 1-4) ved uge 12 ($p < 0,0001$).

3.4.6.7 IVMP: Shen et al. 2022

Shen et al. (2022) rapporterede et statistisk signifikant fald i sygdomsaktiviteten målt ved CAS blandt 30 patienter behandlet med IVMP (kumulativ dosis 4,5 g). Median CAS faldt fra 4,5 (IQR 3-5) ved baseline til 2 (IQR 1-4) efter 12 ugers behandling ($p < 0,0001$).

3.4.6.8 IVMP: Kahaly et al. 2018

Kahaly et al. (2018) rapporterede et statistisk signifikant fald i sygdomsaktiviteten målt ved CAS blandt 81 patienter behandlet med ugentlig IVMP (kumulativ dosis 4,5 g). I venstre øje faldt den gennemsnitlige CAS fra 3,66 (SD 1,28) ved baseline til 2,20 (SD 1,34) ved uge 12, svarende til en gennemsnitlig reduktion på 1,46 CAS-point ($p = 0,047$). Der blev desuden observeret fortsatte reduktioner ved uge 24 og uge 36. Tilsvarende faldt den gennemsnitlige CAS i højre øje fra 3,66 (SD 1,28) ved baseline til 1,87 (SD 1,31) ved uge 12.

Medicinrådets vurdering af CAS

Medicinrådet vurderer, at en sammenligning mellem teprotumumab og IVMP vil være forbundet med betydelig usikkerhed, da der ikke er lavet en analyse, hvor der er justeret for forskelle mellem populationerne i teprotumumab- og IVMP-studierne. Ansøger vurderer, at de ikke kan levere en sådan analyse. Det kan derfor ikke vurderes, om teprotumumab eller IVMP er mest effektivt til at reducere CAS.



3.5 Sammenligning af sikkerhed

3.5.1 RCT'er af teprotumumab

Sikkerhedsanalyserne blev udført i sikkerhedspopulationen, defineret som alle patienter, der modtog mindst én dosis af studielægemidlet.

På tværs af fase 2-studiet og OPTIC-studiet varierede forekomsten af uønskede hændelser fra 74-85 % i teprotumumab-grupperne og fra 69-73 % i placebo-grupperne. De hyppigst rapporterede uønskede hændelser i teprotumumab-armene omfattede muskelspasmer, hårtab, kvalme, diarré, tør hud, smagsforstyrrelser og hørepåvirkning. Fem patienter (10 %) havde hørepåvirkning i teprotumumabgruppen og ingen i placebogruppen i OPTIC. To patienter udviklede hypoakusi (nedsat hørelse), en patient udviklede døvhed, en patient oplevede autofoni (intermitterende ekkodannelse af egen stemme fra begge ører), og én patient udviklede en mild åbentstående eustakisk rør. Alle tilfælde var reversible. I fase 2-studier var der 3 patienter med hørepåvirkning i teprotumumabgruppen og ingen i placebogruppen. Ét tilfælde af unilateral hørepåvirkning, som debuterede 16 uger efter afsluttet behandling, ét tilfælde af mild bilateral hørepåvirkning, som gik i sig selv, samt ét tilfælde af tinnitus hos en patient med tidligere tinnitus.

Alvorlige bivirkninger blev rapporteret hos 2,4-12 % af de teprotumumab-behandlede patienter sammenlignet med 2-5 % af de placebobehandlede patienter. Der blev ikke rapporteret dødsfald eller anafylaktiske reaktioner i nogen af studierne. Samlet på tværs af fase 2-studiet og OPTIC afbrød seks patienter i teprotumumabarmene og seks patienter i placeboarmene behandlingen.

Tabel 10. Oversigt over uønskede hændelser (AE) og alvorlige uønskede hændelser (SAE) i fase 2-studiet (24 uger)

	Teprotumumab (N = 44)	Placebo (N = 43)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	32 (74,4)	32 (72,7)	1,7	1,02 (0,80-1,31)
Alvorlige AE (SAE), n (%) ¹	5 (11,6)	1 (2,3)	9,3	5,12 (0,62-42,07)
AE grad ≥ 3 , n (%) ²	4 (9,3)	0	9,3	Not estimable
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	NA	NA	NA	NA
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	5 (11,6)	1 (2,3)	9,3	5,12 (0,62-42,07)



Tabel 11. Liste over uønskede hændelser (AE) og alvorlige uønskede hændelser (SAE) som forekom hos $\geq 3\%$ i minimum én af armene i fase 2-studiet (24 uger)

	Teprotumumab (N = 43)		Placebo (N = 44)	
	Alle grader	[Grad ≥ 3 el. SAE]	Alle	[Grad ≥ 3 el. SAE]
Kvalme, n (%)	8 (18.6)	NA	4 (9.1)	NA
Muskelspasmer, n (%)	8 (18.6)	NA	2 (4.5)	NA
Diarre, n (%)	4 (14.0)	NA	2 (4.5)	NA
Hyperglykæmi, n (%)	5 (11.6)	NA	2 (4.5)	NA
AE grad ≥ 3 hos $\geq 3\%$, n (%)	5 (12.0)	NA	1 (2.3)	NA

Tabel 12. Oversigt over uønskede hændelser (AE) og alvorlige uønskede hændelser (SAE) i OPTIC (24 uger)

	Teprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	35 (85,4)	29 (69,0)	16,4	1,24 (0,99-1,56)
Alvorlige AE (SAE), n (%) ¹	2 (4,9)	1 (2,4)	2,5	2,05 (0,19
AE grad ≥ 3 , n (%) ²	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0,0	1,02 (0,07-15,9)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	NA	NA	NA	NA
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	1 (2,4)	1 (2,4)	0,0	1,02 (0,07-15,9)

Tabel 13. Liste over uønskede hændelser (AE) og alvorlige uønskede hændelser (SAE) i OPTIC

	Teprotumumab (N = 41)		Placebo (N = 42)	
	Alle	Grad ≥ 3 eller SAE	Alle	Grad ≥ 3 eller SAE
Kvalme, n (%)	13 (31.7)	NA	4 (9.5)	NA
Muskel spasmer, n (%)	8 (19.5)	NA	5 (11.9)	NA
Diarré, n (%)	6 (14.6)	NA	4 (9.5)	NA



	Teprotumumab (N = 41)		Placebo (N = 42)	
Hyperglykæmia, n (%)	5 (12.2)	NA	1 (2.4)	
AE af grad ≥ 3 hos ≥ 3 % af patienterne, n (%)	4 (9.8)	NA	5 (11.9)	NA

OPTIC J og et RCT af teprotumumab til ikke-aktiv langvarig GO viste sikkerhedsprofiler, som var sammenlignelig med observationerne i fase 2-studiet og OPTIC [24,25].

3.5.2 Hørepåvirkning ved teprotumumab i observationelle studier

3.5.2.1 Hori et al. 2026

I et registerbaseret studie undersøgte Hori et al. forekomsten af otologiske bivirkninger blandt patienter med GO behandlet med teprotumumab. Efter propensity score matching indgik 947 patienter i teprotumumabgruppen og 258.520 i kontrolgruppen (GO-patienter, der ikke havde fået teprotumumab). Ved en gennemsnitlig opfølgning på 28,6 måneder var forekomsten af sensorineuralt høretab 10,0 % blandt patienter behandlet med teprotumumab sammenlignet med 3,7 % i kontrolgruppen. Forekomsten af tinnitus var henholdsvis 5,6 % og 1,8 %. Behandling med teprotumumab var associeret med øgede odds for både sensorineuralt høretab (OR 2,89; 95 % CI 1,92-4,36) og tinnitus (OR 3,13; 95 % CI 1,79-5,46).

3.5.2.2 Epperson et al. 2025 [26]

I et studie af 32 patienter behandlet med teprotumumab rapporterede 16 patienter (50 %) subjektivt høretab under behandlingen. Blandt disse rapporterede 37,5 % svimmelhed og 87,5 % tinnitus. Endvidere angav 87,5 %, at hørepåvirkningen havde negativ indflydelse på deres livskvalitet, og 33,3 % oplyste, at de ikke ville vælge behandlingen igen, hvis de skulle træffe beslutningen på ny. Høretabet var bilateralt hos alle patienter og vendte ikke tilbage til baseline hos 93,8 % af de patienter, der rapporterede høretab.

3.5.2.3 Sears et al. 2022 [27]

Nytilkomne eller forværrede otologiske symptomer blev rapporteret hos 22 af 27 patienter (81,5 %) i et observationelt studie af Sears et al. 2022. De hyppigste symptomer var øretryk eller ørefylde, hørenedsættelse eller nedsat ordforståelse, tinnitus samt autofoni. Ved en gennemsnitlig opfølgning på 39,2 uger efter sidste infusion var de fleste tilfælde af tinnitus, autofoni og ørefylde ophørt, mens 45 % af patienterne med subjektiv hørenedsættelse oplevede symptomophør.

3.5.2.4 Kay-Rivest et al. 2023 [28]

Observationelt studie af 35 patienter behandlet med teprotumumab. De hyppigst rapporterede otologiske symptomer var subjektiv hørenedsættelse (25,7 %), ørefylde



(17,1 %) og tinnitus (14,3 %). Blandt de 14 patienter med både præ- og postbehandlingsaudiometri blev der observeret ændringer i standardaudiometri hos 21,4 % og ændringer i højfrekvensaudiometri hos 71,4 %. To patienter afbrød behandlingen på grund af hørenedsættelse. Desuden blev åbentstående eustatisk rør diagnosticeret hos 8,6 % af patienterne.

3.5.2.5 Keen et al. 2024 [29]

Keen et al. undersøgte i et observationelt studie 22 patienter, der gennemgik audiometri før og efter behandling med teprotumumab. Efter behandling opfyldte 11 af 22 patienter (50,0 %) kriterierne for ototoksicitet i mindst ét øre. Høretabet var primært lokaliseret til mellem- og højfrekvensområdet. Otte patienter rapporterede nye høresymptomer under behandlingen, herunder tinnitus, ørefylde, hørenedsættelse og autofoni. Højere alder og eksisterende hørenedsættelse ved baseline var associeret med øget risiko for høretab under behandlingen.

3.5.2.6 McGwin et al. 2024 [30]

I et famarkovigilansstudie undersøgte McGwin et al. 2024 sikkerheden ved teprotumumab baseret på patientrapporterede klager til FDA. Analysen omfattede 940 uønskede hændelser relateret til teprotumumab og 32.794 uønskede hændelser for patienter med tilsvarende thyroideasygdomme, som ikke havde modtaget teprotumumab. Resultaterne er afrapporteret som proportional reporting ratio (PPR), som er ratioen mellem 1) Andelen af en bestemt bivirkning blandt alle rapporterede bivirkninger for et lægemiddel og 2) Andelen af den samme bivirkning blandt alle rapporterede bivirkninger for sammenligningslægemidler.

Der blev identificeret 84 høre-bivirkninger blandt de teprotumumab-relaterede uønskede hændelser. Teprotumumab var associeret med øget rapportering af høreforstyrrelser sammenlignet med kontrolgruppen (PPR: 23,6; 95 % CI 18,1-30,8). Der blev observeret særligt stærke signaler for bilateral døvhed (PRR 41,9), sensorineuralt høretab (PRR 40,7), hypoakusis (PRR 10,1) og tinnitus (PRR 8,7). Studiet kan ikke anvendes til estimering af absolut risiko, men resultaterne understøtter høre-påvirkning som en vigtig identificeret sikkerhedsrisiko ved teprotumumab.

3.5.3 IVMP

IVMP er en veletableret behandling af aktiv moderat til svær GO og anvendes bredt i klinisk praksis. Behandlingsophør som følge af bivirkninger forekommer ved IVMP, men typisk for færre end 5 %. De hyppigste bivirkninger omfatter søvnløshed, humørpåvirkning, vægtøgning, væskeretention, forhøjet blodtryk og forbigående stigning i blodsukker. Derudover kan der forekomme leverpåvirkning, hvorfor monitorering af leverfunktion anbefales. Alvorlige bivirkninger er sjældne, men omfatter blandt andet alvorlig leverpåvirkning, herunder leversvigt, kardiovaskulære og tromboemboliske hændelser.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

IVMP og teprotumumab har forskellige sikkerhedsprofiler, men på baggrund af det foreliggende datagrundlag er det ikke muligt at konkludere, hvilken behandling der samlet set er forbundet med den mindst favorable bivirkningsprofil. Særligt hørepåvirkning er en væsentlig sikkerhedsmæssig bekymring ved teprotumumab. Meta-analyser har estimeret incidensen af hørepåvirkning til 27 % og tinnitus til 12 %, og hørepåvirkningen kan være vedvarende efter behandlingsophør vedvarende efter behandlingsophør [26,27,31,32]. Forskellene i monitoreringsintensitet og definitioner af hørepåvirkning kan bidrage til den højere forekomst rapporteret i nogle observationelle studier, idet der var en mere målrettet systematisk audilogisk monitorering i nogle af de observationelle studier.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at ca. 40 % af danske patienter med aktiv moderat til svær GO behandles med IVMP alene, ca. 40 % med mycophenolat i kombination med IVMP, og ca. 20 % med tocilizumab ved kontraindikation mod eller utilstrækkelig effekt af førstevalgsbehandling. Der er dermed usikkerhed forbundet med alene at anvende IVMP som komparator.

Medicinrådet vurderer, at den uforankrede MAIC for teprotumumab vs. IVMP er forbundet med væsentlig usikkerhed pga. manglende justering for forskelle i populationerne vedr. etnicitet og sygdomsvarighed. Flere af de inkluderede IVMP-studier er gennemført i asiatiske populationer, mens de pivotale teprotumumab-studier primært omfattede patienter fra Nordamerika og Europa. På baggrund af den mindre udtalte proptoseeffekt af teprotumumab i det japanske OPTIC J end i fase 2-studiet og OPTIC vurderer Medicinrådet, at den indirekte sammenligning, som ikke inkluderer OPTIC J, men samtidigt inkluderer flere asiatiske studier af komparator, kan være *biased* til teprotumumabs fordel. Dette kan bidrage til en overestimeret QALY-gevinst.

Hørepåvirkning vurderes at være en væsentlig sikkerhedsmæssig bekymring ved teprotumumab. Det er dog usikkert, hvor stor vægt denne risiko bør tillægges i sammenligning med IVMP, som ligeledes er forbundet med potentielt alvorlige bivirkninger, herunder alvorlig leverpåvirkning. På det foreliggende datagrundlag er det ikke muligt at konkludere, hvilken behandling der samlet set er forbundet med den mindst favorable bivirkningsprofil.

Sammenligningen af sygdomsopblussen mellem teprotumumab og IVMP er forbundet med betydelig usikkerhed. Sygdomsopblussen er defineret forskelligt på tværs af studierne, og de rapporterede andele kan derfor ikke sammenlignes direkte. Det er på den baggrund usikkert, om behandling med teprotumumab og IVMP er forbundet med forskellig risiko for sygdomsopblussen.

Et igangværende randomiseret kontrolleret studie, som sammenligner teprotumumab N01(samme aminosyresekvens som teprotumumab, men med en ændret flydende formulering) med IVMP hos kinesiske patienter med aktiv moderat til svær GO [33], kan



potentielt reducere den nuværende usikkerhed forbundet med de indirekte sammenligninger mellem behandlingerne. Derudover afsluttes to placebokontrollerede RCT'er af teprotumumab i 2026: 1) et FDA-pålagt studie (NCT05002998), der undersøger effekt og sikkerhed af intravenøs teprotumumab ved forskellige doseringsregimer og behandlingsvarigheder samt behovet for genbehandling hos patienter med utilstrækkelig respons eller sygdomsopblussen efter tidligere behandling. 2) Et studie (NCT06248619) af subkutan teprotumumab til aktiv moderat til svær GO.



4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Anvendelse af eksterne kilder

Ansøger anvender følgende eksterne kilder til at modellere effekten i IMVP armen:

- Studierne, der indgår i den indirekte sammenligning (se afsnit 3)
- Burch et al. (2022) til at beskrive sygdomsopblussen
- Kahaly et al. (2018) til at beskrive behandlingsophør (se afsnit 3.1.2.6)

Nedenfor gennemgås Burch et al. (2022), da de øvrige studier er gennemgået i afsnit 3.

4.1.1 Burch et al. (2022)

Burch et al. (2022) er et konsensus- og anbefalingsdokument udarbejdet af eksperter fra American Thyroid Association og European Thyroid Association. Forfatterne gennemgår den eksisterende evidens for diagnostik og behandling af GO og omsætter den til kliniske anbefalinger.

Fremgangsmåden bygger på en struktureret litteraturgennemgang kombineret med ekspertvurderinger. Artiklen gennemgår forskellige behandlingsmuligheder, herunder IVMP, hvor effekten af behandlingerne estimeres blandt andet med fokus på diplopi, proptose og graden af sygdomsopblussen.

Ansøger anvender udelukkende kilden til at beskrive graden af sygdomsopblussen hos IVMP-patienter ved uge 12. Estimatet er baseret på fire forskellige studier, hvor forskellige doser af IVMP er undersøgt.

Medicinerådets vurdering af eksterne kilder

Medicinerådet vurderer, at der flere usikkerheder vedrørende brugen af Burch et al. (2022) blandt andet, at dosis af IVMP varierer imellem studierne. Denne usikkerhed kombineret med usikkerhederne beskrevet i afsnit 4.2.2 medfører, at Medicinerådet ikke anvender Burch et al. (2022).

4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Ansøger antager, at patienterne initialt er fordelt på de 6 helbredsstadier for proptose og diplopi-niveau, se afsnit 2. Herefter inddeles fremskrivningen af patientbevægelser i 3 perioder:

- Behandlingsperiode frem til uge hhv. 24 og 12 for teprotumumab og IVMP
- Periode med mulighed for sygdomsopblussen frem til uge 72
- Periode med sygdomsstabilisering eller operation fra uge 72.



Et overblik er givet i Tabel 14, og uddybende beskrivelser kommer i afsnit 4.2.1-4.2.3. Medicinrådets ændringer og følsomhedsanalyser fremgår af den sidste kolonne i Tabel 14, samt i de tilhørende afsnit.



Tabel 14. Overblik over anvendte transitionssandsynligheder

Fra helbredsstadie	Til Helbredsstadie	Transitionssandsynlighed inkl. beregning og antagelser	Kilde anvendt af ansøger	Medicinrådets vurdering
Patienterne er i behandling: Første 12 uger for IVMP og 24 uger for teprotumumab				
SPND, SPIP, SPCD, LPND, LPID, LPCD	SPND, SPIP, SPCD, LPND, LPID, LPCD	Beregningen er forskellig for hver behandlingsarm. Begge arme antager tidsinvariant behandlingsophør Teprotumumab: Tidsafhængige transitionssandsynligheder mellem hvert helbredsstadie for hver 6-ugers cyklus. Transitionssandsynlighederne er beregnet ved opstille krydstabeller for hvert helbredsstadie ved hvert datacut f.eks. SPID til LPCD ved datacuttene ved uge 12 og 18. Behandlingsophør estimeres til at være [REDACTED] pr. cyklus. IVMP: Beregnet særskilt for diplopi og proptose, som til sidst kombineres under antagelse af uafhængighed. Til beregningen for diplopi anvendes en RR på [REDACTED], som anvendes på individdata fra teprotumumab. Til beregningen for proptose anvendes individdata fra tepotumumab-studierne, som nedjusteres med [REDACTED] mm. Behandlingsophør estimeres til at være 1,34 % pr. cyklus. Fremgangsmåderne er yderligere præsenteret i afsnit 4.2.1 og 4.2.2. Ansøgers transitionssandsynligheder er præsenteret i Tabel 15 og Tabel 16.	Teprotumumab: Individdata fra OPTIC-studiet og fase 2-studiet. IVMP: Individdata fra OPTIC-studiet og fase-2 studiet, som omregnes vha. de indirekte sammenligninger. Estimatet for behandlingsophør er estimeret ud fra Kahaly et al. (2018)	Medicinrådet anvender ansøgers tilgang, men bemærker flere usikkerheder ved tilgangen.
	Død	Antages at følge baggrundsbefolkning		Medicinrådet anvender ansøgers tilgang
Efter behandlingsophør til uge 72:				



Fra helbredsstadie	Til Helbredsstadie	Transitionssandsynlighed inkl. beregning og antagelser	Kilde anvendt af ansøger	Medicinrådets vurdering
SPND, SPIP, SPCD, LPND, LPID, LPCD	SPND, SPIP, SPCD, LPND, LPID, LPCD	Alle antages at blive i samme helbredsstadie medmindre patienterne oplever sygdomsopblussen, hvor patienterne bevæger sig til et værre proptose- og/eller diplopi-stadie. Ansøger antager, at i alt [] og [] oplever sygdomsoplussen ift. hhv. proptose og diplopi i teprotumumab-armen i løbet af hele perioden, mens de tilsvarende estimater for IVMP er 50,4 % og 46,3 %. Fremgangsmåderne er yderligere præsenteret i afsnit 4.2.1 og 4.2.2. Ansøgers estimerede transitionssandsynligheder er præsenteret i Tabel 17 og Tabel 18.	Teprotumumab: Opfølgingsdata fra OPTIC-studiet. IVMP: Burch et al. (2022) samt opfølgingsdata fra OPTIC-studiet.	Medicinrådet anvender samme risiko for sygdomsopblussen for begge arme, hvor begge arme tilskrives estimerne, som ansøger anvendte for teprotumumab. I en følsomhedsanalyse opjusteres graden af sygdomsoplussen, hvor [] ift. proptose og [] ift. diplopi anvendes.
	Død	Antages at følge baggrundsbefolkning		Medicinrådet anvender ansøgers tilgang
	Fra uge 72 uanset behandlingsarm			
SPND, SPIP, SPCD, LPND, LPID, LPCD	SPND, SPIP, SPCD, LPND, LPID, LPCD	Alle patienterne antages at forblive i samme helbredsstadie medmindre patienterne får foretaget en operation ved cyklus 14 eller dør		
	Operation	SPND: 5 %, SPID 5 %, SPCD: 43,8 %, LPND: 38,1 %, LPID: 41,3 %, LPCD: 43,8 %	Fastsat ud fra en ekspertudtalelse.	Medicinrådet anvender ansøgers tilgang
	Død	Antages at følge baggrundsbefolkning		



Fra helbredsstadie	Til Helbredsstadie	Transitionssandsynlighed inkl. beregning og antagelser	Kilde anvendt af ansøger	Medicinrådets vurdering
Operation	Post-operation	Efter 3,5 år i stadiet for operation overgår patienterne til post-operation	Varigheden er baseret på ekspertudtalelser	
	Død	Antages at følge baggrundsbefolkning		



Nedenfor er antagelser og beregninger for transitionssandsynlighederne gennemgået opdelt efter, hvornår transitionssandsynlighederne anvendes i modellen.

4.2.1 Transitionssandsynlighederne, mens patienterne er i behandling.

Transitionssandsynlighederne, som tilskriver effekt af behandling med teprotumumab og IVMP, anvendes i hhv. cyklus 0-4 og 0-2. Transitionssandsynlighederne antages at være tidsafhængige dvs. forskellige mellem hver cyklus. Fremgangsmåden er forskellig afhængig af behandlingsarmen, hvor hver af tilgangene beskrives nedenfor.

Teprotumumab

For teprotumumab anvendes individdata fra fase 2-studiet og OPTIC. Ansøger har anvendt patientdata fra begge studier for at øge den statistiske styrke, hvilket ansøger anser som værende muligt grundet sammenligneligheden mellem de to studier.

For hvert tidspunkt beregnes transitionerne ved at opstille krydstabeller med antallet af patienter i hvert helbredsstadie opdelt på proptose- og diplopi-niveau f.eks. fra LPID til SPND ved to forskellige data cut f.eks. uge 12 og 18.

De anvendte transitionssandsynligheder for teprotumumab fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Transitionssandsynlighederne anvendt til at beskrive effekten af teprotumumab i fra baseline til uge 24

	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
Baseline -> Uge 6						
SPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Uge 6 -> Uge 12						
SPND	██	██	██	██	██	██
LPND	██	██	██	██	██	██
SPID	██	██	██	██	██	██
LPID	██	██	██	██	██	██
SPCD	██	██	██	██	██	██

	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
LPCD						
Uge 12 -> Uge 18						
SPND						
LPND						
SPID						
LPID						
SPCD						
LPCD						
Uge 18 -> Uge 24						
SPND						
LPND						
SPID						
LPID						
SPCD						
LPCD						
SPND						

IVMP

For IVMP-armen beregnes transitionssandsynlighederne ved at anvende individdata fra fase 2-studiet og OPTIC, som herefter omregnes til at være mere repræsentative for IVMP-armen ved brug af de indirekte sammenligninger for proptose og diplopi. De indirekte sammenligninger er præsenteret i hhv. afsnit 3.3.3.3 og 3.3.4.3.

Modsat teprotumumab-armen beregnes bevægelserne først særskilt for proptose og diplopi-stadierne, hvorefter de kombineres ved at antage uafhængighed mellem bevægelserne.

IVMP-transitionssandsynlighederne for diplopi

For at beregne transitionssandsynlighederne vedrørende diplopi anvendes den indirekte sammenligning vedrørende diplopi (OR for teprotumumab vs. IVMP for forbedring ved uge 24 [redacted], se afsnit 3.3.4.3).



Ud fra individ-data fra fase 2-studiet og OPTIC beregnes odds for at have forbedring af diplopi mellem baseline og uge 24 i teprotumumab-armen. Tilsvarende odds for IVMP-armen beregnes på følgende vis:

$$Odds_{IVMP} = \left(\frac{1}{OR_{tepro \text{ vs. IVMP}}} \right) * Odds_{tepro} = \left(\frac{1}{\text{[redacted]}} \right) * \text{[redacted]} = \text{[redacted]}$$

Herefter omregnes odds til sandsynligheder, hvorfra en relativ risiko for at få forbedring mellem IVMP-armen og teprotumumab-armen beregnes ($RR = \text{[redacted]}$). Denne RR tilskrives alle transitionssandsynligheder for teprotumumab-armen, som beskriver forbedringer af diplopi-stadier. Herefter justeres de øvrige relevante transitionssandsynligheder til at summere til 1.

IVMP-transitionssandsynlighederne for proptose

Til at beregne transitionssandsynlighederne for bevægelser mellem proptose-stadierne for IVMP-armen anvendes den gennemsnitlige forskel i proptose (mm) mellem patienter i behandling med teprotumumab og IVMP [redacted] mm (95% CI: [redacted]). Denne indirekte sammenligning er yderligere beskrevet i afsnit 3.3.3.3.

Den gennemsnitlige forskel anvendes på individdata for patienter i teprotumumab behandling, dvs. IVMP patienternes proptoseniveau antages at være [redacted] end teprotumumab-patienternes. Herefter klassificeres patienterne på ny vedrørende, om de har høj eller lav proptose-score, hvorefter transitionssandsynlighederne beregnes ved at opstille krydstabeller for proptose-niveauerne ved forskellige datacut.

De anvendte transitionssandsynligheder for IVMP fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Transitionssandsynlighederne anvendt til at beskrive effekten af IVMP fra baseline til uge 12

	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
Baseline -> Uge 6						
SPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Uge 6 -> Uge 12						
SPND	■	■	■	■	■	■



	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
LPND	■	■	■	■	■	■
SPID	■	■	■	■	■	■
LPID	■	■	■	■	■	■
SPCD	■	■	■	■	■	■
LPCD	■	■	■	■	■	■

Behandlingsophør

Behandlingsophør (inden det planlagte ophør ved uge 12 og 24) er inkluderet for begge lægemidler. Efter dette behandlingsophør følger patienterne stadigvæk transitionssandsynlighederne for det lægemiddel, som de blev randomiseret til, men får ikke længere tilskrevet lægemiddelomkostninger til det pågældende lægemiddel. Her tilskrives omkostninger til efterfølgende behandling, og det antages, at patienterne ikke længere kan opleve sygdomsopblussen.

Sandsynligheden for behandlingsophør for teprotumumab er estimeret på baggrund af individdata for behandlingsophør uanset årsag fra fase 2-studiet og OPTIC. Raterne for behandlingsophør blev omregnet til en sandsynlighed pr. 6-ugers cyklus for at matche cykluslængden i den sundhedsøkonomiske model.

For IVMP er behandlingsophør baseret på Kahaly et al. (2018), hvor 165 patienter modtog IVMP i en dosis tilsvarende dansk klinisk praksis. Raten for behandlingsophør i Kahaly et al. (2018) blev, ligesom for teprotumumab, omregnet til sandsynligheder pr. 6-ugers cyklus.

På grund af den begrænsede tilgængelighed af tidsafhængige data for behandlingsophør blev det antaget, at sandsynligheden for behandlingsophør er konstant på tværs af alle cyklusser. Den resulterende cykluspecifikke sandsynlighed for behandlingsophør var ■ for teprotumumab og 1,34 % for IVMP.

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynlighederne under behandling

Medicinerådet anvender samme tilgang til at estimere transitionssandsynlighederne, mens patienterne er i behandling. Medicinerådet bemærker dog, at transitionssandsynlighederne er forbundet med væsentlig usikkerhed grundet følgende overvejelser:

- *Få patienter i datagrundlaget for teprotumumab transitionssandsynligheder:* I beregningerne for transitionssandsynlighederne for teprotumumab stratificeres krydstabellerne både for proptose og diplopi, hvorfor der i nogle undergrupper indgår meget få patienter (■).



- *Brugen af den indirekte sammenligning:* Sammenligneligheden mellem studiepopulationen i OPTIC-studierne og studierne, som undersøger effekten af IVMP, er begrænset (se afsnit 3.2.1).
- *Behandlingsophør:* Medicinrådet finder det ikke plausibelt, at patienter, som ophører behandling, ikke kan opleve sygdomsopblussen. For at teste betydningen af dette, har Medicinrådet i en følsomhedsanalyse sat behandlingsophør til 0 %. Dog vurderer Medicinrådet heller ikke, at det er retvisende at sætte behandlingsophør til 0 %, da omkostningerne til teprotumumab/IVMP da vil være kunstigt høje
- *Antagelsen om uafhængighed i IVMP-armen:* For at kunne anvende de indirekte sammenligninger antager ansøger uafhængighed mellem at opleve proptose og diplopi for IVMP-armen. Dette vurderes ikke at være klinisk plausibelt, men denne usikkerhed kan ikke kvantificeres.

4.2.2 Risiko for sygdomsopblussen (transitionssandsynlighederne anvendt i cyklus 5-12 for teprotumumab, 3-12 for IVMP)

Efter det planlagte behandlingsophør antager ansøger, at patienterne er i risiko for at opleve sygdomsopblussen indtil cyklus 12. Ved sygdomsopblussen antager ansøger, at patienterne bevæger sig til et dårligere helbredsstadie i forhold til enten proptose, diplopi eller begge. Ansøger antager, at risikoen for at udvikle sygdomsopblussen for proptose og diplopi er uafhængig af hinanden.

Ansøger implementerer risikoen for sygdomsopblussen ved at anvende estimater for den kumulative andel af patienter, som har oplevet sygdomsopblussen indtil uge 72. Ansøger antager en konstant stigning i andelen med andelen af patienter med sygdomsopblussen mellem behandlingsophør og uge 72.

Ansøger anvender forskellige kumulative andele med sygdomsopblussen ved uge 72 afhængig af, hvilket lægemiddel patienterne modtog.

Teprotumumab

Risikoen er implementeret fra cyklus 5-12 for teprotumumab-armen, hvor ansøger anvender follow-up data fra OPTIC til at estimere den kumulative andel med sygdomsopblussen. For teprotumumab-armen observerede man fra uge 24-72 sygdomsopblussen hos:

- [redacted] af patienterne med respons ([redacted]) ift. proptose.
- [redacted] af patienterne med respons ([redacted]) ift. diplopi.

Dette resulterer i transitionssandsynligheder præsenteret i Tabel 17



Tabel 17. Transitionssandsynlighederne for teprotumumab, som beskriver risikoen for sygdomsopblussen, i ansøgers hovedanalyse

	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
Efter behandlingsophør -> Uge 72						
SPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

IVMP

For IVMP-armen er det implementeret fra cyklus 3-12 og bestemmes ud fra Burch et al. (2022) og follow-up studiet af OPTIC.

I Burch et al. (2022) afrapporteres andelen, som oplever "disease relapse" ved uge 12 efter behandlingsophør, mellem 21 % til 40 % baseret på 4 studier. Ansøger antager, at risikoen for sygdomsopblussen er gennemsnittet af de rapporterede minimums- og maksimumværdier, hvilket resulterer i en estimeret sandsynlighed på 30,5 % for både proptose og diplopi.

Da ansøger modellerer sygdomsopblussen i 46 uger efter behandlingsophør og Burch et al. (2022) kun har data for 12 uger efter behandlingsophør, antager ansøger, at sygdomsopblussen for IVMP efterfølgende er tilsvarende til den sygdomsopblussen, der blev observeret for teprotumumab i follow-up studiet.

På baggrund af denne antagelse estimeres den kumulative sandsynlighed for at opleve en opblussen i IVMP-armen til [REDACTED] for proptose og [REDACTED] for diplopi.

Dette resulterer i transitionssandsynligheder præsenteret i Tabel 18.

Tabel 18. Transitionssandsynlighederne for teprotumumab, som beskriver risikoen for sygdomsopblussen, i ansøgers hovedanalyse

	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
Efter behandlingsophør -> Uge 72						
SPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX



	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
SPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynlighederne, som beskriver risikoen for sygdomsopblussen

Medicinrådet er ikke enig i ansøgers tilgang til at modellere risikoen for sygdomsopblussen af flere årsager:

- *Brugen af Burch et al. (2026) til at estimere risikoen for IVMP-armen:* Ansøger anvender gennemsnittet af maksimum og minimum fra Burch et al. (2026), hvor der er stor variation i den undersøgte IVMP-dosis. Maksimum dosis er baseret på 2,4 g IVMP i stedet for 4,5 g, som anvendes i dansk klinisk praksis, hvorfor risikoen for sygdomsopblussen ikke vurderes at være repræsentativ for patienter i dansk klinisk praksis.
- *Sygdomsopblussen i litteraturen for teprotumumab:* Observationelle studier af teprotumumab indikerer en højere risiko for sygdomsopblussen end opfølgingsdata fra OPTIC.
- *Manglende genkendelighed i dansk klinisk praksis:* Medicinrådet vurderer, at estimaterne for IVMP-armen er højere end dem, som observeres i dansk klinisk praksis.

På baggrund af ovenstående usikkerheder vurderer Medicinrådet, at der ikke er evidens for at konkludere, at patienter i behandling med IVMP eller teprotumumab har forskellig risiko for at opleve sygdomsopblussen (se yderligere i afsnit 3.3.5). Derfor ændrer Medicinrådet tilgangen, hvor begge behandlingsarme får tilskrevet samme risiko for sygdomsopblussen.

Medicinrådet anvender niveauet fra teprotumumab i begge arme, hvorfor den anvendte kumulative andel bliver [redacted] ift. proptose og [redacted] ift. diplopi også for IVMP. I en følsomhedsanalyse testes betydningen af at sætte risikoen for sygdomsopblussen til højere niveauer i de to arme, hvor gennemsnittet for de to arme anvendes, dvs. at den anvendte kumulative andel bliver [redacted] ift. proptose og [redacted] ift. diplopi.

De anvendte transitionssandsynligheder i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.



Tabel 19. Transitionssandsynlighederne for teprotumumab, som beskriver risikoen for sygdomsopblussen, i Medicinrådets hovedanalyse

	SPND	LPND	SPID	LPID	SPCD	LPCD
Teprotumumab: Efter behandlingsophør -> Uge 72						
SPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Efter behandlingsophør -> Uge 72						
SPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPND	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPID	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
SPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
LPCD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

4.2.3 Transitionssandsynlighederne efter cyklus 12

I begge behandlingsarme antages patienterne at forblive i samme helbredsstadie, medmindre patienterne får foretaget en operation ved cyklus 14 eller dør.

Ved cyklus 14 bevæger en andel af hver patienter til helbredsstadiet "operation", hvor sandsynligheden for at bevæge sig til helbredsstadiet afhænger af, hvilket helbredsstadie patienterne kommer fra. Andelen af patienter, som antages at bevæge sig til helbredsstadiet operation, er præsenteret i Tabel 20. Disse estimater er baseret på en ekspert fra UK, som er blevet valideret af en dansk ekspert efterfølgende.



Tabel 20. Andelen af patienter, som bevæger sig til operation helbredsstadiet fordelt på de forskellige helbredsstadier

	SPND	SPID	SPCD	LPND	LPID	LPCD
Andelen af patienter, som bevæger sig til operation-stadiet	5,0 %	5,0 %	43,8 %	38,1 %	41,3 %	43,8 %

Patienterne opholder sig i helbredsstadiet "operation" i 30 cyklusser, hvorefter de bevæger sig til helbredsstadiet "post-operation".

Ansøger argumenterer for, at patienterne skal være i helbredsstadiet i 30 cyklusser for at indfange, at nogle patienter får foretaget flere operationer i løbet af livet, hvoraf ansøger vurderer, at 3,5 år (tilsvarende 30 cyklusser) er repræsentativt.

Når patienterne er i helbredsstadiet post-operation antages de at være i dette helbredsstadium indtil de dør.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynlighederne efter cyklus 12

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

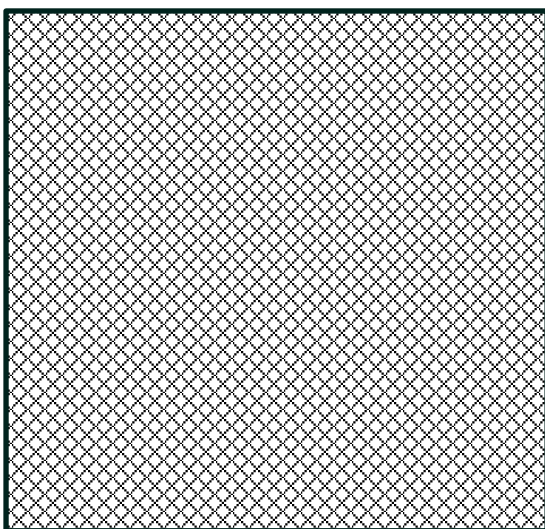
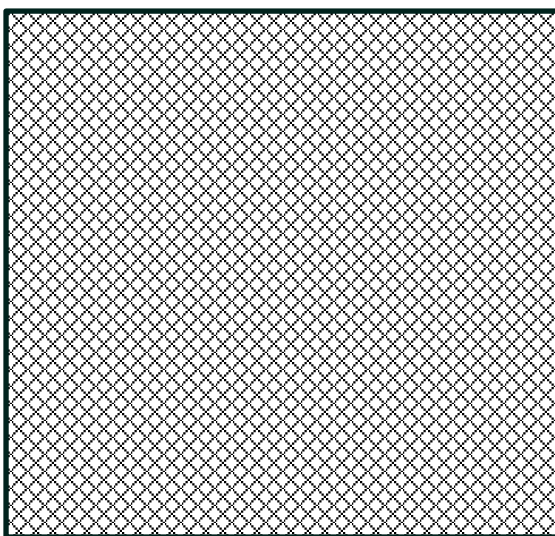
Tabel 21 opsummerer det tidsrum, som patienterne i behandling med hhv. teprotumumab og IVMP tilbringer i hvert helbredsstadium i ansøgers model. De tilhørende *Markov traces* er præsenteret i Figur 14.

Tabel 21. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Teprotumumab	IVMP	Forskel
Totale leveår	32,29	32,29	0
SPND	■	3,00	■
SPID	■	4,96	■
SPCD	■	4,86	■
LPND	■	4,75	■
LPID	■	1,88	■



	Teprotumumab	IVMP	Forskel
LPCD	■	2,95	■
Operation	■	1,13	■
Post-operation	■	8,76	■
Behandlingsvarighed	■	0,23	■



Figur 14. Markov Traces i ansøgers hovedanalyse

Da patienterne er i behandling i en kort periode, er det kun i denne periode (12 uger for IVMP og 24 for teprotumumab), at der ses markante ændringer i fordelingen af patienter. Ansøger vurderer, at de resulterende transitionsmønstre er klinisk plausible.



Identiske leveår på tværs af behandlingsarmene er, ifølge ansøger, konsistent med antagelsen om, at GO ikke påvirker mortaliteten.

Ansøger vurderer endvidere, at den længere tid tilbragt i mindre alvorlige helbredstilstande samt den reducerede tid i alvorlige og kirurgiske tilstande under behandling med teprotumumab er i overensstemmelse med de modellerede symptomforbedringer.

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Medicinrådet vurderer, at ansøgers modellerede patientbevægelser er ikke retvisende, da for mange oplevede sygdomsopblussen i IVMP-armen og dermed havnede i dårligere helbredsstadier.

Samtidig vurderer Medicinrådet, at den modellerede tid i de forskellige helbredsstadier i Medicinrådets hovedanalyse er behæftet med betydelig usikkerhed på grund af usikkerhederne i transitionssandsynlighederne specielt angående brugen af den indirekte sammenligning og uvished om graden af sygdomsopblussen.

De indirekte sammenligninger, som er det drivende for forskellen mellem behandlingsarmene, har både brede konfidensintervaller ([REDACTED]) og [REDACTED]) samt forventes at overestimere effekten af teprotumumab (se afsnit 3.3). Derfor har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse, hvor punktestimaterne for den indirekte sammenligning nedjusteres med 5% (OR: [REDACTED]).

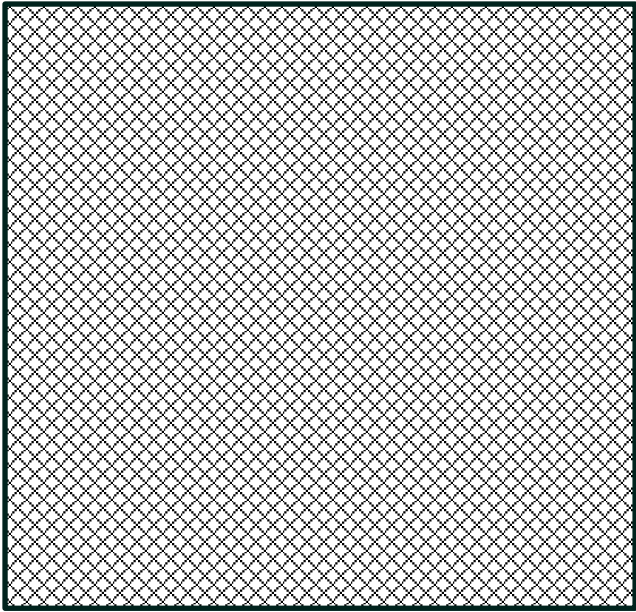
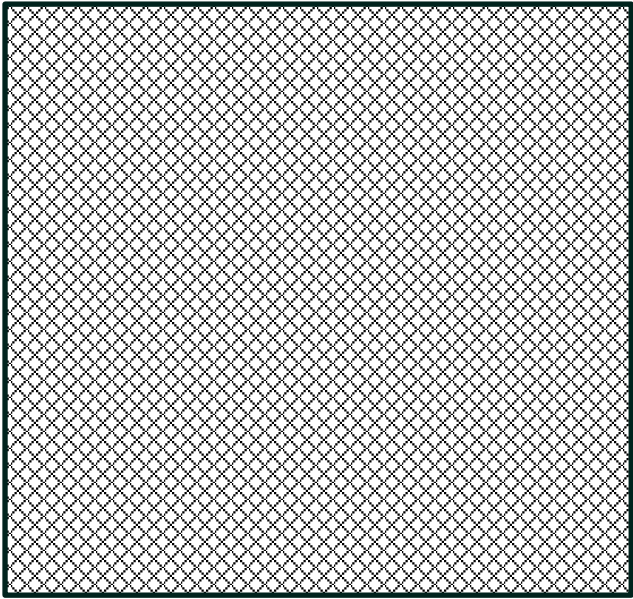
Den modellerede tid i hvert helbredsstadie i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22, mens de tilhørende *Markov traces* er præsenteret i Figur 15.

Tabel 22. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Teprotumumab		IVMP	Forskel
Totale leveår	32,29	32,29	0	
SPND	[REDACTED]	6,02	[REDACTED]	
SPID	[REDACTED]	5,14	[REDACTED]	
SPCD	[REDACTED]	5,07	[REDACTED]	
LPND	[REDACTED]	3,73	[REDACTED]	
LPID	[REDACTED]	1,73	[REDACTED]	
LPCD	[REDACTED]	1,96	[REDACTED]	



	Teprotumumab		IVMP	Forskel
Operation		0,99		
Post-operation		7,65		
Behandlingsvarighed		0,23		



Figur 15. Markov Traces i Medicinrådets hovedanalyse



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL målt med instrumenterne GO-QOL fra OPTIC og EQ-5D-5L fra OPTIC-J-studiet. Ansøger vurderer, at EQ-5D-5L ikke er tilstrækkeligt følsomt til at opfange de sygdomsspecifikke konsekvenser af GO og finder ikke instrumentet egnet som grundlag for estimering af nytteværdier. Derfor har ansøger alene indsendt gennemsnitlig EQ-5D-5L ved fire måletidspunkter og ikke nytteværdier. Medicinrådet har efterspurgt at se nytteværdier beregnet på EQ-5D-5L, men det har ansøger ikke imødekommet.

Til beregning af nytteværdier anvender ansøger i stedet eksterne data baseret på *time trade-off* (TTO)-målinger og instrumentet *Quality Impact Score*, se afsnit 5.2. De anvendte instrumenter fremgår af Tabel 17.

Medicinrådet bruger en særskilt metode til beregning af nytteværdier ud fra en kombination af EQ-5D-5L-data og GO-QoL-data, se afsnit 5.2.

Tabel 23. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Ved uge 24 (14. juni 2023)	Klinisk effekt	OPTIC-J [9]	Afsnit 5.1.2
GO-QOL	Ved uge 24 (19. februar 2019)	Klinisk effekt	OPTIC Phase 3 [4]	Afsnit 5.1.3
TTO	-	Nytteværdier	Smith et al. 2023, A [34]	Afsnit 5.1.4
"Quality Impact Score"	-	Nytteværdier	Wang et al. 2021 [3]	Afsnit 5.1.5
	-	Fald i nytte	Matza et al. 2013 [35]	Ansøgningen

5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har indsendt upublicerede EQ-5D-5L-data. Disse data anvendes ikke direkte til estimering af nytteværdierne i den sundhedsøkonomiske model. I stedet baseres nytteværdierne på eksterne TTO-studier af Smith et al. (2023, A) [34] og dertil et studie af Wang et al. (2021) [3]. Dette danner grundlaget for de nytteværdier, der indgår i ansøgers sundhedsøkonomiske model.



Dertil anvendes Matza et al. (2013) [35] til at tilskrive et fald i nytte ved bivirkninger, som ikke præsenteres yderligere. Der henvises til ansøgningen for en beskrivelse af disse fald i nytte.

5.1.2 EQ-5D-5L

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

For teprotumumab blev EQ-5D-5L-data udelukkende indsamlet i studiet "OPTIC-J".

Ansøger vurderer, at data fra OPTIC-J ikke nødvendigvis er repræsentativt for danske patienter med et argument om, at sygdomsmanifestationen ved GO kan variere mellem asiatiske og kaukasiske patienter, hvormed overførbareheden af resultaterne til en dansk patientpopulation kan være begrænset.

Ansøger vurderer desuden, at instrumentet har begrænset sensitivitet til at opfange sygdomsspecifikke konsekvenser af GO, herunder synsforstyrrelser og orbito-faciale forandringer. Ansøger henviser til litteratur, der peger på, at EQ-5D-5L kan være mindre følsomt ved synsrelaterede sygdomme end sygdomsspecifikke instrumenter [36–38].

5.1.2.2 Dataindsamling

Målinger blev foretaget ved baseline, uge 6, uge 12 og uge 24. Spørgeskemaet blev udfyldt af patienter i både teprotumumab- og placeboarmen. Ansøger oplyser, at alle patienter i ITT-populationen (svarende til 54 patienter) besvarede EQ-5D-5L ved samtlige planlagte måletidspunkter, og der var derfor ingen manglende data.

5.1.2.3 Resultater

Tabel 24 viser resultaterne af EQ-5D-5L målingerne for ITT-populationen i OPTIC-J.

Tabel 24. Resultater for EQ-5D-5L

Tidspunkt	Teprotumumab	Placebo	Forskel
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Forskel
Baseline	■	■	■
Uge 6	■	■	■
Uge 12	■	■	■
Uge 24	■	■	■

95% CI er ikke tilgængeligt



5.1.3 GO-QOL

5.1.3.1 Instrument og studiedesign

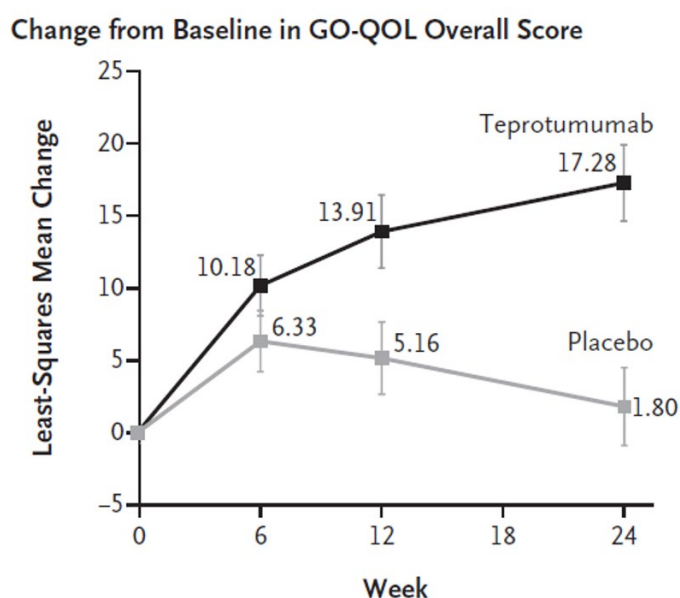
I OPTIC blev GO-QOL, som er et sygdomsspecifikt instrument udviklet til patienter med GO, anvendt til vurdering af patienternes HRQoL [4]. Instrumentet består af 16 spørgsmål fordelt på to delskalaer, som måler henholdsvis synsrelateret funktion og påvirkning af udseende samt psykosocial funktion. Hver delskala omfatter otte spørgsmål, og resultaterne omregnes til en score fra 0 til 100, hvor højere værdier indikerer bedre livskvalitet. Resultaterne blev opgjort som en samlet GO-QOL-score.

5.1.3.2 Dataindsamling

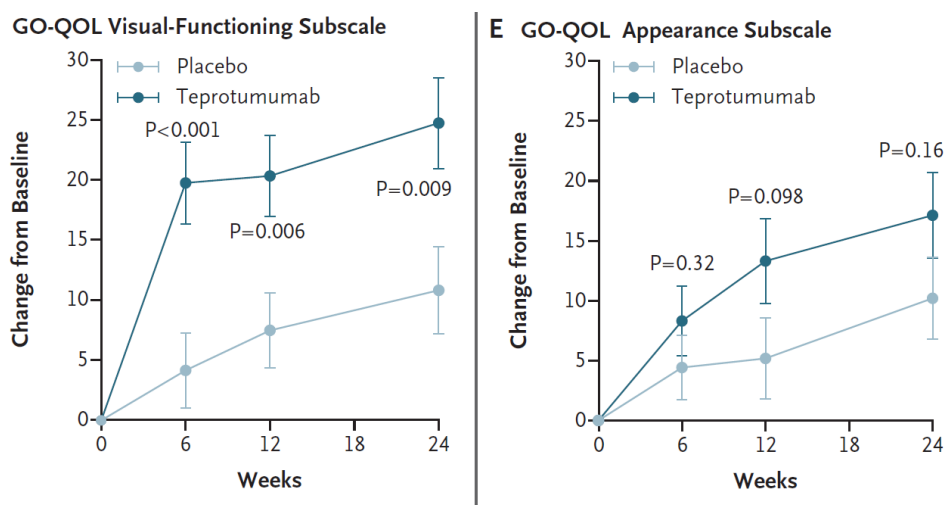
GO-QOL-målinger blev foretaget ved baseline, uge 6, uge 12 og uge 24, hvor patienter i både teprotumumab- og placebogruppen udfyldte spørgeskemaet. Alle (i fase 2-studiet og OPTIC) udfyldte spørgeskemaet ved baseline, og ved uge 24 besvarede 157 (92 %) ud af 171 (ITT-populationen på tværs af de to studier) spørgeskemaet [39]. Tilsvarende er ikke rapporteret for uge 6 og 12.

5.1.3.3 Resultater

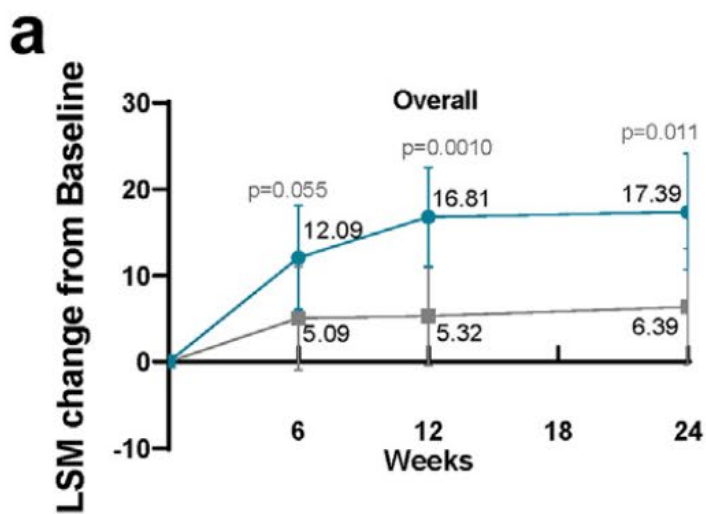
Den gennemsnitlige ændring fra baseline i samlet GO-QOL-score for teprotumumab og placebo-armen ses Figur 16 for OPTIC (delskala målinger ikke rapporteret), i Figur 17 for fase 2-studiet (samlet score ikke rapporteret), i Figur 18 for samlet GO-QOL-score i OPTIC J og i Figur 19 for GO-QOL delskala-scorer. Stadiespecifikke samlede GO-QOL-scorer baseret på fase 2-studiet og OPTIC ses i Figur 20 for placebo-armene og i Figur 21 for teprotumumab-armene



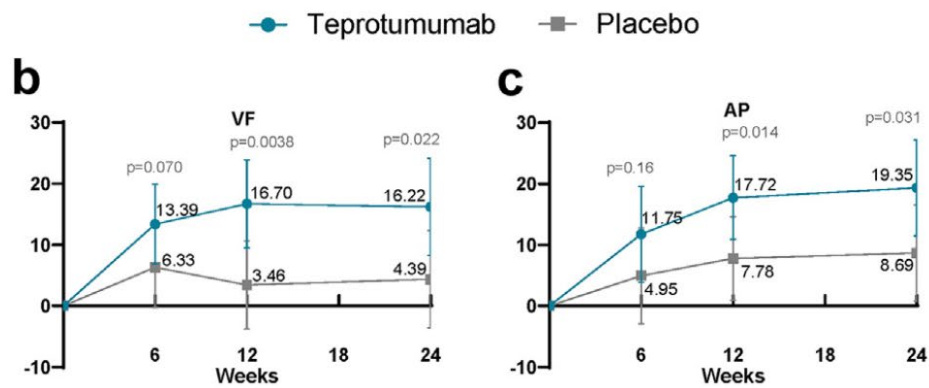
Figur 16. Gennemsnitlig ændring i samlet GO-QoL fra baseline ved uge 6, 12 og 24 for teprotumumab- og placebogruppen i OPTIC



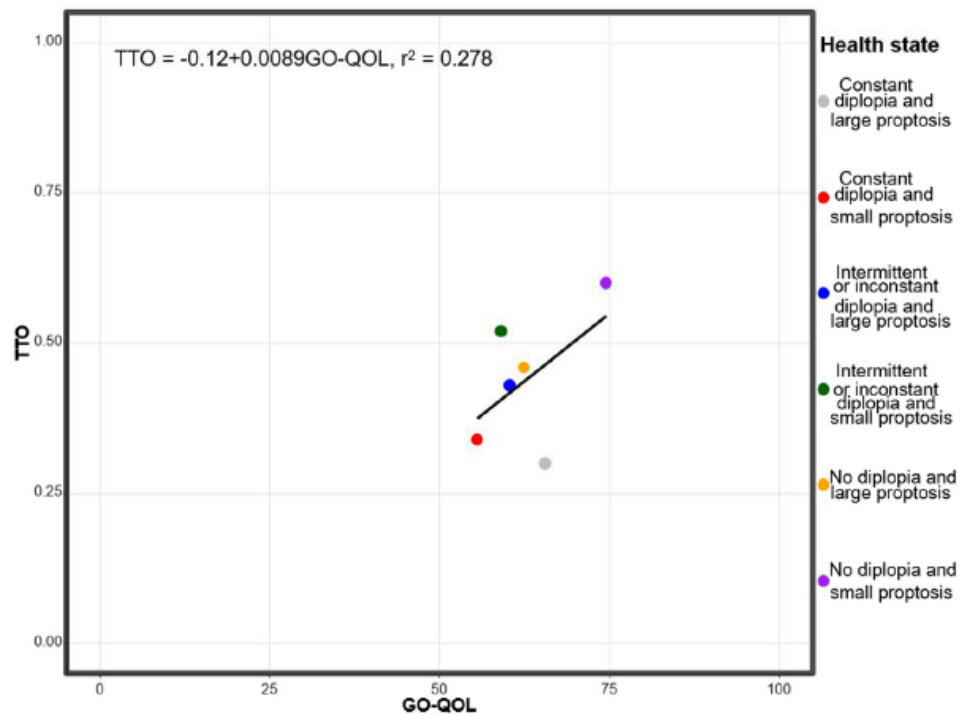
Figur 17. Gennemsnitlig ændring i GO-QoL visual functioning (venstre) og appearance (højre) fra baseline ved uge 6, 12 og 24 for teprotumumab- og placebogruppen i fase 2-studiet



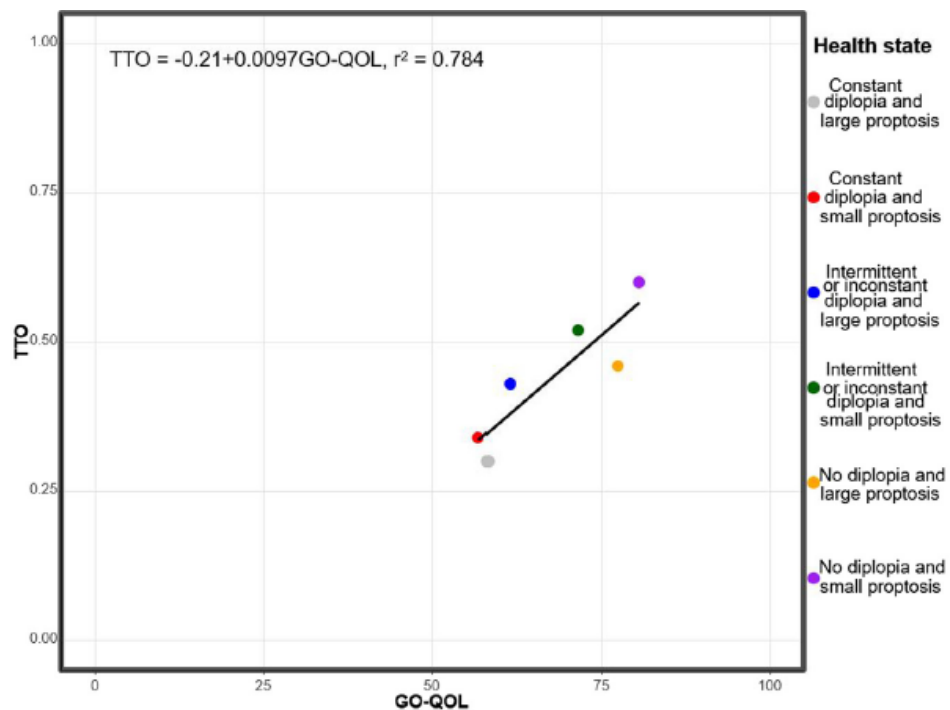
Figur 18. Gennemsnitlig ændring i samlet GO-QoL fra baseline ved uge 6, 12 og 24 for teprotumumab- og placebogruppen i OPTIC J



Figur 19. Gennemsnitlig ændring i GO-QoL visual functioning (VF) og appearance (AP) fra baseline ved uge 6, 12 og 24 for teprotumumab- og placebogruppen i OPTIC J



Figur 20. Placebo: Gennemsnitlige stadiespecifikke samlede GO-QoL-score baseret på fase 2-studiet og OPTIC



Figur 21. Teprotumumab: Gennemsnitlige stadiespecifikke samlede GO-QoL-score baseret på fase 2-studiet og OPTIC

Medicinerådet har desuden fremsøgt en systematisk litteraturgennemgang, metaanalyse og MAIC [40], hvor sygdomsspecifik livskvalitet blev vurderet ved hjælp af GO-QOL. Analysen viste, at teprotumumab var associeret med større forbedringer i den samlede GO-QOL-score sammenlignet med IVMP (gennemsnitlig forskel 13,26 point; 95 % CI: 7,44 til 19,09). Tilsvarende blev der observeret større forbedringer i delskalaen for udseende (gennemsnitlig forskel 7,50 point; 95 % CI: 0,35 til 14,64) og delskalaen for synsfunktion (gennemsnitlig forskel 17,66 point; 95 % CI: 7,86 til 27,47) hos patienter behandlet med teprotumumab sammenlignet med IVMP.

5.1.4 Vignettestudie (TTO) fra Smith et al. (2023, A)

5.1.4.1 Instrument og studiedesign

Studiet af Smith et al. (2023, A) er et vignettestudie, som har til formål at estimere livskvaliteten ved forskellige niveauer af GO. Studiet anvender time trade-off metoden med en 10-årig tidshorisont, hvor studiedeltagerne var den generelle befolkning i USA.

Deltagerne blev præsenteret for beskrivelser af forskellige helbredsstadier, hvorefter de blev bedt om at forholde sig til, hvor mange leveår i en given helbredstilstand, som de ville bytte for at få kortere tid med perfekt helbred. De inkluderede helbredsstadier stemmer overens med proptose- og diplopi-stadierne i den sundhedsøkonomiske model (se afsnit 2.2).



5.1.4.2 Dataindsamling

Dataindsamlingen foregik mellem april 2020 – april 2021, hvor i alt 111 studiedeltagere gennemførte interviewene. Studiedeltagerne var primært mellem 55-64 år gamle, hvor ca. 2/3 af studiedeltagerne var kvinder. 81 % af deltagerne brugte briller og 41 % rapporterede, at de havde fået en *“visual-impairment”* diagnose herunder at være nær- eller langsynet.

Den gennemsnitlige selvvaluerede helbredsrelateret livskvalitet blandt studiedeltagerne målt ved brug af VAS-metoden var 77,64 sammenlignet med 80,4 hos den generelle amerikanske befolkning.

5.1.4.3 Resultater

Resultaterne fra Smith et al. (2023, A) er opsummeret i Tabel 25.

Tabel 25. Resultaterne fra Smith et al. (2023, A)

Helbredsstadie	Gns. (SD)	95 % CI
Lille proptose, ingen diplopi (SPND)	0,60 (0,34)	0,54 – 0,67
Lille proptose, intermitterende/inkonstant diplopi (SPID)	0,52 (0,33)	0,45 – 0,58
Lille proptosis, konstant diplopi (SPCD)	0,34 (0,31)	0,29 – 0,40
Stor proptosis, ingen diplopi (LPND)	0,46 (0,32)	0,40 – 0,52
Stor proptose, intermitterende/inkonstant diplopi (LPID)	0,43 (0,33)	0,36 – 0,49
Stor proptose, konstant diplopi (LPCD)	0,30 (0,31)	0,24 – 0,36

5.1.5 Quality Impact Score fra Wang et al. (2021)

5.1.5.1 Instrument og studiedesign

Studiet af Wang et al. (2021) undersøger, hvordan læger i USA opfatter livskvaliteten hos deres patienter med moderat til svær GO.

Spørgeskemaerne indeholdt spørgsmål om lægernes opfattelse af, hvordan GO påvirkede patienternes livskvalitet, eksempelvis: *„I hvilken grad påvirker GO denne patient?”* Dette blev blandt andet vurderet i forhold til den samlede livskvalitet, som blev vurderet på en skala fra 1 (*„slet ikke påvirket”*) til 7 (*„ekstremt påvirket”*). Samtidig spurgte de ind til patienternes CAS-score, hvor der blev tildelt 1 point for hvert af følgende tegn eller symptomer:

- Smerter ved blik lige frem
- Smerter ved øjenbevægelser
- Hævelse af øjenlågene



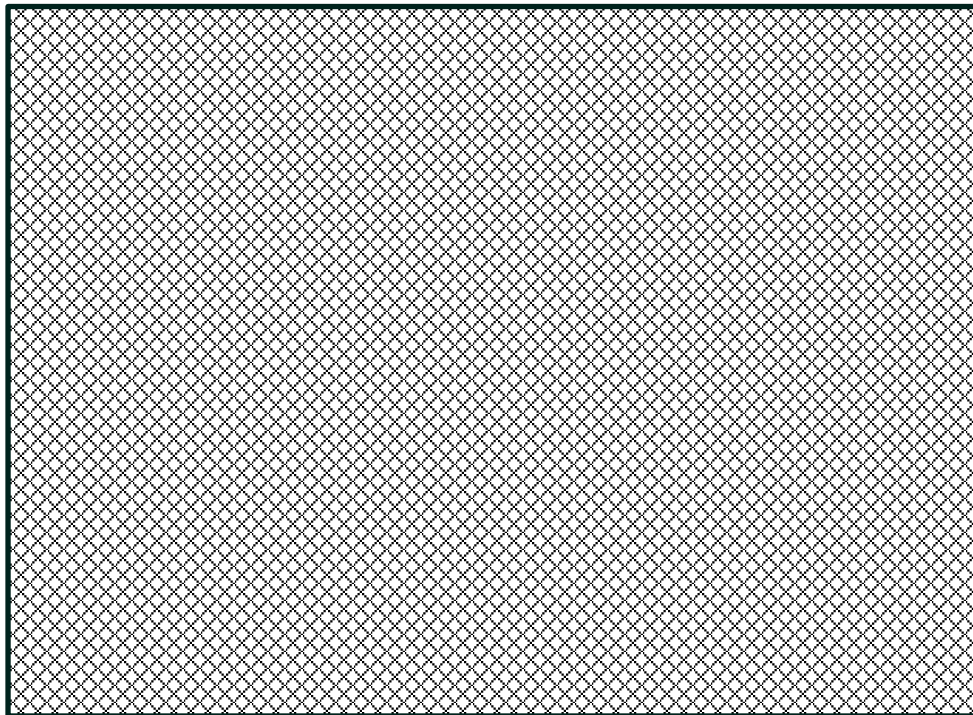
- Rødme af øjenlågene
- Hævelse af bindehinden (konjunktiva)
- Hævelse af tårekødet (*caruncula lacrimalis*) ved øjets indre øjenkrog

5.1.5.2 Dataindsamling

Læger, som regelmæssigt behandlede patienter med GO, udfyldte mellem 1. september og 31. december 2018 et online spørgeskema om deres GO-patientpopulation, hvor lægerne blev bedt om at udfylde dataindsamlingsskemaer baseret på journaloplysninger for op til fire patienter med moderat til svær GO. I alt var 714 patienter inkluderet.

5.1.5.3 Resultater

Forfatterne afrapporterer den vurderede helbredsrelaterede livskvalitet opdelt efter, hvilken CAS-score patienterne er blevet tildelt. Resultaterne heraf kan ses i Figur 22, hvor det fremgår at patienternes livskvalitet vurderes at være værre desto værre CAS-niveau patienterne har.



Figur 22. Resultaterne fra Wang et al. (2021)

5.1.6 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet vurderer Medicinrådet, at der er en positiv effekt på HRQoL men størrelsesordenen er meget usikker, da alle tilgængelige kilder er forbundet med væsentlige usikkerheder.



GO-QOL er det mest anvendte og validerede sygdomsspecifikke instrument til måling af livskvalitet ved GO. Medicinrådet vurderer, at GO-QOL er mere følsomt over for sygdomsspecifikke ændringer i synsfunktion og udseenderelaterede gener end EQ-5D-5L. De eneste tilgængelige EQ-5D-5L-værdier er fra det japanske OPTIC

J [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

GO-QOL viste en mere positiv udvikling ved teprotumumab end ved placebo, hvilket er forventet set i lyset af de positive effekter af teprotumumab på proptose og diplopi sammenlignet med placebo. Der er dog usikkerhed forbundet med, om den helbredsrelateret livskvalitet forbundet med hørepåvirkning er opfanget af de tilgængelige GO-QOL-målinger.

Vignette-studiet af Smith et al. (2023, A) er trods en relevant population (aktiv moderat til svær GO) forbundet med væsentlig usikkerhed grundet:

- Livskvaliteten er ikke baseret på patienternes egen vurdering af deres livskvalitet, men på den amerikanske generelle befolkningsopfattelse og præferencer for de beskrevne helbredstilstande. Den generelle befolkning har ikke nødvendigvis personlig erfaring med sygdommen eller kendskab til, hvordan symptomerne påvirker patienternes hverdag. Derudover kan forskelle i sociale forhold og sundhedssystemer på tværs af lande påvirke opfattelsen af, hvordan en given helbredstilstand opfattes og værdisættes. Dette kan begrænse overførbareheden af resultaterne og er således en central usikkerhed ved brug af vignette-studier [41].
- Vurderingen af livskvaliteten er meget afhængig af de forelagte beskrivelser af sygdommen, hvor selv godt udviklede vignette-studier kan mangle vigtige detaljer om sygdommen [41].

Wang et al. (2021) er ligeledes behæftet med usikkerhed, da det er læger, som vurderer livskvaliteten hos deres patienter, og ikke patienterne selv. Dertil kan der være store udsving vedrørende, hvilke aspekter af livskvalitet lægerne inkluderer i deres overvejelser. Derudover er populationen med aktiv GO defineret ved CAS $\geq$ 3 i Wang et al. (2021), hvorimod populationerne i fase 2-studiet og OPTIC er med CAS $\geq$ 4.



5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er det ikke muligt for ansøger at koble livskvalitetsdata baseret på EQ-5D-5L fra fase 2-studiet og OPTIC, da EQ-5D-5L ikke blev indsamlet for i disse to studier.

Ansøger har dog EQ-5D-5L data fra OPTIC-J studiet, men beskriver at de ikke kan koble EQ-5D-5L data til helbredsstadierne. Dertil kritiserer de brugen af EQ-5D-5L fra OPTIC-J, som beskrevet i afsnit 5.1.2, samt nævner at NICE har anerkendt, at EQ-5D sandsynligvis ikke er velegnet til at vurdere livskvalitet ved specifikke former for synsnedsættelse herunder patienter med GO. Ansøger vurderer ud fra disse overvejelser, at anvendelse af EQ-5D-5L undervurderer livskvaliteten hos patienterne for begge arme.

Ansøger har anvendt nytteværdier fra vignettestudiet af Smith et al. (2023, A) [34], se afsnit 5.1.4. Disse nytteværdier anvendes til at beskrive den helbredsrelateret livskvalitet i den akutte fase (cyklus 0-14), hvorefter nytteværdierne opjusteres ved at gange en faktor på ved brug af Wang et al. (2021), se afsnit 5.1.5.

Samtidig har ansøger anvendt Matza et al. (2013) til at tilskrive et fald i nytte relateret til de oplevede bivirkninger.

Nytteværdierne er efterfølgende aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Medicinrådet har efterspurgt både helbredsstadiespecifikke nytteværdier målt på EQ-5D-5L og GO-QOL-instrumentet. Ansøger har ikke leveret EQ-5D-5L data, men har refereret til studiet af Smith et al. (2024, B) for helbredsstadie specifikke nytteværdier på GO-QoL [39].

Tabel 26. Grundlag for estimering af nytteværdier i ansøgers analyse

Instrument	Kilde	Kort beskrivelse
Vignette studie (TTO)	Smith et al. (2023, A)	Identificeret i systematisk litteratursøgning
"Quality Impact Score"	Wang et al. 2021	
-	Matza et al. (2013)	Identificeret i systematisk litteratursøgning

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier, hvor nytteværdierne antages at være behandlingsuafhængige. Ansøger anvender estimerne direkte fra Smith et al. (2023, A) i den akutte fase.



I den inaktive fase (efter cyklus 26) opjusterer ansøger resultaterne fra Wang et al. (2021). Ansøger beregner, at den helbredsrelateret livskvalitet bør stige med 20,54 % i den kroniske fase på baggrund af resultaterne fra Figur 22.

Ansøger antager, at gennemsnittet af den helbredsrelateret livskvalitet fra CAS 0-2 repræsenterer den helbredsrelaterede livskvalitet i den kroniske fase og gennemsnittet af den helbredsrelaterede livskvalitet i CAS 3-4 repræsenterer den aktive fase, hvorefter ansøger udregner den procentvise forskel på følgende måde:

$$nytteværdi_{kronisk} = \frac{3,5+3,7+4,0}{3} = 3,73$$

$$nytteværdi_{akut} = \frac{4,4+4,6}{2} = 4,50$$

$$Procent_{forsk} = \frac{(nytteværdi_{aktiv}-nytteværdi_{kronisk})}{Nytteværdi_{kronisk}} = \frac{4,50-3,73}{3,73} = 20,54 \%$$

Derfor opjusteres nytteværdierne med 20,54 % efter cyklus 14.

Ansøger antager, at nytteværdierne for operation og post-operation er tilsvarende gennemsnittet af de henholdsvis fire laveste og fire højeste nytteværdier af rapporteret i Smith et al. (2023, A). Nyttværdien for post-operation bliver ikke opjusteret ligesom de resterende nytteværdier.

$$Nytteværdi_{operation} = \frac{0,30+0,34+0,43+0,46}{4} = 0,383$$

$$Nytteværdi_{post-operation} = \frac{0,60+0,52+0,46+0,43}{4} = 0,503$$

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers anvendte nytteværdier er præsenteret i Tabel 27.

Tabel 27. Ansøgers anvendte nytteværdier

Fase	Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Kilde og henvisning
Akutfase	SPND	0,60 [0,54-0,67]	TTO	Smith et al 2023 A, Afsnit 5.1.4
	SPID	0,52 [0,45-0,58]		
	SPCD	0,34 [0,29-0,40]		
	LPND	0,46 [0,40-0,52]		
	LPID	0,43 [0,36-0,49]		
	LPCD	0,30 [0,24-0,36]		
Kronisk fase	SPND	0,72 [0,65-0,81]	TTO	



Fase	Helbredsstadie	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Kilde og henvisning
	SPID	0,63 [0,54-0,70]		Smith et al 2023 A og Wang et al. 2021, Afsnit 5.1.4 og 5.1.5
	SPCD	0,37 [0,32-0,44]		
	LPND	0,55 [0,48-0,63]		
	LPID	0,47 [0,40-0,54]		
	LPCD	0,33 [0,26-0,40]		
-	Operation	0,38	N/A	Antagelse se ovenfor
-	Post-operation	0,50	N/A	
-	IV, 1 time	-0,0009	TTO	Matza et al. 2013
-	IV, 1,5 time	-0,0011		
-	Hyperglycemia	-0,01	-	Drummond et al. 2018 og Aktaran et al. 2007

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at ansøgers nytteværdier er behæftet med markant usikkerhed grundet studiedesignet (vignette-studie) i Smith et al. (2023, A), kombinationen af kilder og instrumenter samt manglende klinisk plausibilitet af flere af nytteværdierne.

Medicinrådet bemærker, at livskvaliteten fra OPTIC-J studiet havde nytteværdier på ca. 0,88 ved næsten alle målinger (se Tabel 24) målt på EQ-5D-5L. Dette er langt fra de anvendte nytteværdier i den akutte fase baseret på Smith et al. (2023, A), som spænder mellem 0,3-0,6. Selv i det bedste helbredsstadie (SPND) har en nytteværdi på ca. 0,28 lavere end EQ-5D-5L. Medicinrådet anerkender, at EQ-5D-5L ikke er følsomt overfor synspåvirkning, men vurderer på trods af dette alligevel, at forskellene mellem EQ-5D-5L og vignette-studiet er markante. Samtidig er de laveste nytteværdier på 0,3 (i den akutte fase) meget lave taget patienternes sygdomsbyrde og andre sygdomsområders nytteværdier i betragtning.

Forskellene mellem flere af helbredsstadiernes nytteværdier vurderes desuden ikke at være klinisk plausible. Eksempelvis er faldet i nytteværdierne i den akutte fase fra SPND (0,6) til LPCD (0,3) halveret.

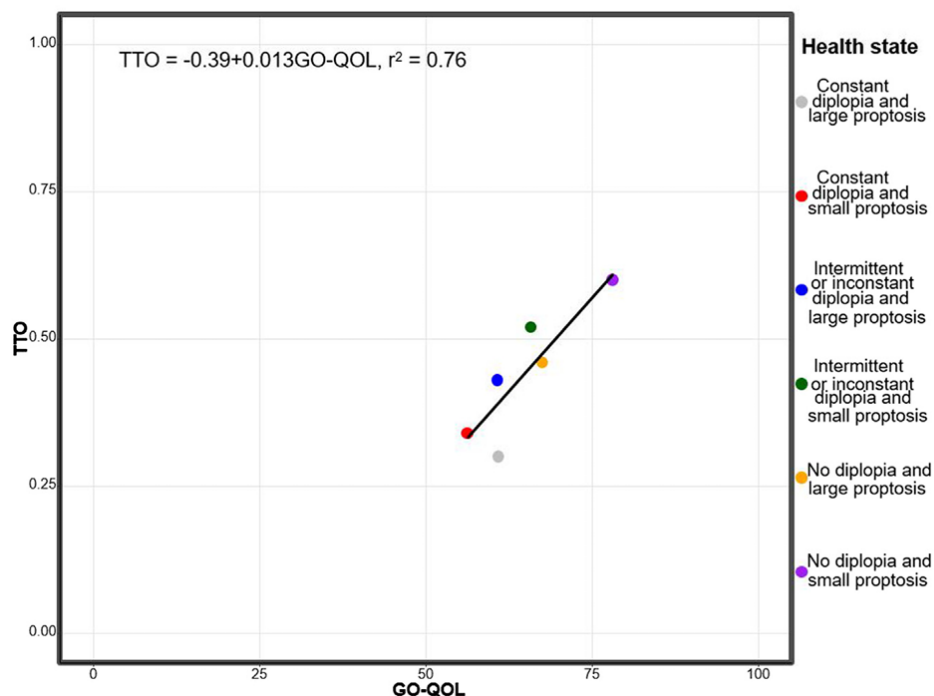


Medicinrådet har derfor været nødsaget til at beregne nytteværdier ud fra følgende antagelser: 1) Gennemsnittet af EQ-5D-5L målingerne ved uge 24 i OPTIC studiet kan repræsentere nytteværdien i det bedste helbredsstadie (SPND). 2) Det relative fald fra det bedste helbredsstadie til de senere stadier antages lig de relative fald, som blev målt mellem de samme helbredsstadier vha. GO-QoL.

Justeringen af nytteværdierne

I Smith et al. (2024, B) anvender data fra OPTIC-studiet, hvor helbredsstadiespecifikke livskvalitetsværdier målt på GO-QoL bliver præsenteret ud fra baselinedata samt fra uge 24 + baseline.

Smith et al. (2024, B) sammenligner disse helbredsstadiespecifikke livskvalitetsværdier med resultaterne fra vignette-studiet med Smith et al. (2023, A), se Figur 17.



Figur 23. Sammenligningen af gennemsnitlig GO-QoL score (baseline + uge 24) for den kombinerede studiepopulation (placebo + teprotumumab) og værdierne fra Smith et al. (2023, A) fordelt på hvert helbredsstadie [39]

Medicinrådet har aflæst værdierne for hver af punkterne i Figur 17, som er præsenteret i Tabel 28, hvor værdierne fra Smith et al. (2023, A) ligeledes er præsenteret.



Tabel 28. GO-QoL værdierne præsenteret i Smith et al. (2024, B) og Smith et al. (2023, A) [34,39]

	GO-QoL (gns) ved baseline	Relativ ændring fra SPND	GO-QoL (gns) ved baseline + uge 24	Relativ ændring fra SPND	Smith et al. (2023)	Relativ ændring fra SPND
SPND	65,68	100,0%	78,00	100,0%	0,60	100,0%
SPID	60,60	92,3%	65,00	83,3%	0,52	86,7%
SPCD	61,49	93,6%	56,00	71,8%	0,34	56,7%
LPND	61,75	94,0%	67,00	85,9%	0,46	76,7%
LPID	59,12	90,0%	61,00	78,2%	0,43	71,7%
LPCD	58,27	88,7%	61,00	78,2%	0,30	50,0%

Ud fra Tabel 29 ses det, at livskvaliteten falder desto værre helbredsstadie patienterne befinder sig i uafhængigt af, hvilken af de tre metoder/målingstidspunkter livskvaliteten estimeres ud fra.

Der ses dog store forskelle specielt mellem Smith et al. (2023, A) og de to GO-QoL målinger, hvor de relative fald til SPND er markant lavere. Dette ses på trods af, at GO-QoL er et sygdomsspecifikt livskvalitetsmål og dermed forventes at være mere følsomme overfor forskellige TED-helbredsstadier sammenlignet med generiske livskvalitetsmål som EQ-5D-5L, som Medicinrådet normalvis anvender til estimering af nytteværdier. Dette understreger ligeledes, hvorfor Medicinrådet ikke anvender nytteværdierne baseret på Smith et al. (2023, A).

Medicinrådet anvender derfor det relative fald fra GO-QoL målingerne, som er baseret på både baseline og uge 24, til at justere nytteværdierne.

Medicinrådet anerkender, at det er klinisk plausibelt, at patienterne i den aktive fase har dårligere livskvalitet sammenlignet med den kroniske fase, da patienterne i den aktive fase har inflammation, som giver symptomer som smerte, hævelse, rødme og irritation ved øjnene. Ansøger har opjusteret alle nytteværdierne relativt til nytteværdierne i den aktive fase, hvor nytteværdierne for helbredsstadierne operation og post-operation ikke er opjusteret. Dette, mener Medicinrådet, ikke er klinisk plausibelt, da den relative opjustering medfører en større betydning af inflammationen, desto bedre patienterne har det.



Samtidig vurderer Medicinrådet ikke, at det er klinisk plausibelt ikke at opjustere nytteværdierne for operation og post-operation helbredsstadierne, da dette ville indikere, at inflammation ikke har betydning for disse patienter.

Medicinrådet har testet betydningen af at opjustere alle nytteværdierne for alle helbredsstadier (inklusion operation og post-operation) med 0,1 fra cyklus 14 og fremadrettet, som resulterer i samme QALY-gevinst og ICER, som hvis opjusteringen ikke var implementeret. Derfor har Medicinrådet ikke inkluderet denne opjustering.

Sidst bemærker Medicinrådet, at ved målingerne fra OPTIC-J var EQ-5D-5L værdierne [REDACTED] og [REDACTED] i hhv. teprotumumab og placebo-armen ved uge 24, hvor gennemsnittet af de to værdier er [REDACTED]. EQ-5D-5L værdien på [REDACTED] indikerer, at patienterne ved uge 24 (hvor patienterne har inflammation) har en sammenlignelig livskvalitet med den generelle danske befolkning, når livskvaliteten måles på EQ-5D-5L. Medicinrådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at patienterne vil være generet af inflammation i denne periode, men at målingerne fra EQ-5D-5L er på et niveau, som indikerer, at denne påvirkning er minimal, når livskvalitet måles med EQ-5D-5L (som er Medicinrådets foretrukne livskvalitetsinstrument). Dette forhold taler ligeledes for ikke at inkludere en opjustering af nytteværdierne. [REDACTED] anvendes til at repræsentere livskvaliteten i SPND helbredsstadiet, hvor de relative fald ift. SPND målt med GO-QoL målingerne fra både baseline og uge 24 anvendes til at justere nytteværdierne. Ved at anvende Medicinrådets fremgangsmåde er nytteværdien for LPCD højere end SPCD ([REDACTED] vs. [REDACTED]). Medicinrådet har derfor justeret nytteværdien for LPCD til at være [REDACTED], da dette vurderes at være mere klinisk plausibelt.

I en følsomhedsanalyse testes betydningen af at ændre nytteværdierne for alle andre helbredsstadier med +/- 5%. Samtidig inkluderes en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers udgangspunkt vedrørende nytteværdierne anvendes.

Resultaterne for nytteværdierne for alle helbredsstadierne i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 29.

Tabel 29. De anvendte nytteværdier i Medicinrådets hovedanalyse

Helbredsstadie	Nytteværdi	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
SPND	[REDACTED]	-	Afsnit 5.2.4
SPID	[REDACTED]		
SPCD	[REDACTED]		
LPND	[REDACTED]		
LPID	[REDACTED]		
LPCD	[REDACTED]		



Helbredsstadie	Nytteværdi	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Operation	■	-	Samme antagelse som ansøger
Post-operation	■		

Medicinrådet vurderer, at Medicinrådets valg af nytteværdier ligeledes er behæftet med væsentlig usikkerhed. Anvendelsen af denne tilgang fremfor ansøgers tilgang beror sig primært på klinisk plausibilitet.

Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser, men vurderer, at der er stor usikkerhed om, hvorvidt denne justering er tilstrækkelig til at indfange størrelsesorden og forskellene vedrørende høretab. Medicinrådet bemærker, at specielt risikoen for høretab er forbundet med stor usikkerhed (se yderligere i afsnit 3.4.2), hvor der hverken er inkluderet et fald i nytte ved høretab og ligeledes ikke forventes at være opfanget af nytteværdierne. Dog vil både andelen med høretab og graden af høretab er forbundet med usikkerhed (se afsnit 3.4.2), og dertil ville selve værdien af et eventuelt nyttetab ligeledes være forbundet med usikkerhed. Derfor vurderer Medicinrådet, at høretab ikke retvisende kan inkluderes i modellen, men at dette er en væsentlig usikkerhed, som vil reducere HRQoL (og deraf QALY-effekten) i teprotumumab-armen.

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Ansøger antager, at hætteglas for teprotumumab ikke kan deles og dermed er administrationen forbundet med lægemiddelspild.

For at beregne lægemiddelomkostningerne anvender ansøger gennemsnitsvægten fra fem teprotumumab studier på 74,67 kg med tilhørende SD på 26,3 [4,8–10,25], hvor de antager at vægten følger en lognormal-fordeling. På baggrund af dette beregnes dosisfordelingen for patienterne separat for den første dosis af teprotumumab (10 mg/kg) og de resterende doser (20 mg/kg). Dosisfordelingen danner grundlag for beregning af fordeling på hele hætteglas, hvorefter lægemiddelomkostningerne pr. administration beregnes som et vægtet gennemsnit på tværs af hele hætteglas.

Ansøger anvender en RDI på 98,21 % for udeladte doser, som er baseret på data fra fase 2-studiet og OPTIC. Denne RDI tilskrives efter dosisfordelingen er fordelt.



For IVMP tilskrives patienter en pakning på 500 mg de første 6 uger, hvorefter patienter får administreret 250 mg de efterfølgende 6 uger. Ansøger antager samme RDI for IVMP som for teprotumumab, da de ikke kan finde data på RDI for IVMP. Ansøger antager ingen spild for IVMP.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne, men anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Alle patienter, som ved behandlingsophør er i helbredsstadierne SPCD, LPND, LPID og LPCD, får tilskrevet udgifter til efterfølgende behandling, som en engangsomkostning umiddelbart efter. Samtidig tilskrives patienter, som ophører behandling undervejs i behandlingsforløbet eller oplever sygdomsopblussen, ligeledes omkostninger til efterfølgende behandling.

Ansøger antager, at valget af efterfølgende behandling er afhængigt af, hvad du har fået i første linje, hvor fordelingen er præsenteret i Tabel 30.

Tabel 30. Ansøgers fordeling af efterfølgende behandling

Anden linje	Teprotumumab	IVMP
Tocilizumab	0%	10%
Rituximab	0%	10%
IVMP	95%	55%
MMF	5%	25%

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinrådet bemærker at der er flere usikkerheder vedrørende, hvordan efterfølgende behandling er inkluderet i modellen, se afsnit 2.2. Omkostningerne til efterfølgende behandling har dog mindre betydning for analysen, da alle lægemidlerne er billige, hvorfor Medicinrådet ekskluderer efterfølgende behandling fra analysen.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger for IV behandling fremgår af Tabel 31. Disse omkostninger tilskrives både patienter i behandling med teprotumumab og IVMP.



Tabel 31. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
IV infusion	A: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule T: (DH506) Strabismus mechanicus P: (BVAA62) Mediceringivning ved intravenøs infusion	02MA01 Øvrige kontakter ved øjensygdomme	1.773 DKK

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 32 for hver af de seks helbredsstadier, som henviser til aktiv sygdom. Kun de omkostninger, som adskiller sig mellem helbredsstadierne, er præsenteret.

For helbredsstadiet "operation" antages omkostningerne at være gennemsnittet af helbredsstadierne LPND, LPID, LPCD og SPCD, hvor "post-operation" antages at have omkostninger tilsvarende gennemsnittet af de SPND, LPND, SPID og SPCD.

Tabel 32. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Kunstige tårer	SPND/SPID/SPC D: 4 x dag LPND/LPID/LPCD : 8 x dag	Livstid	-	-	1,79 DKK
Besøg hos øjenlæge	SPND: hver 5. måned LPND: hver 3. måned SPID og LPID: hver 10. uge. SPCD og LPCD: hver 2. måned	Livstid	-	Takstkort 14b, Øjenspecialet , Senere konsultation (2026)	241,07 DKK



Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Besøg hos endokrinolog	SPND, LPND, SPID og LPID: hver 3. måned SPCD og LPCD: Hver 10. uge	Livstid	A: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule T: (DH506) Strabismus mechanicus P: (BVAA91) Samtale med speciallæge	02MA01 Øvrige kontakter ved øjenssygdomme	1.773 DKK

Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering, men bemærker, at der tilskrives omkostninger til endokrinolog og øjenlæge livslangt, som Medicinerådet ikke vurderer, er retvisende. Dette har mindre betydning for analysen, hvorfor Medicinerådet anvender ansøgers antagelser.

6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger til hørekonsultationer til patienter, som er i behandling med teprotumumab. Der antages i alt tre hørekonsultationer pr. patient, svarende til vurderinger før, under og efter behandling, som inkluderes som en engangsomkostning i første cyklus af modellen. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 293,8 DKK, som er baseret på Takstkort 11A (øre-, næse- og halsspecialet, undersøgelse af høreevne for rene toner (toneaudiometri), 2026).

Medicinerådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering.

6.2.1 Omkostninger til operationer

Omkostninger til operationer anvendes som en engangsomkostning i den cyklus, hvor patienterne overgår til operation. Da patienter med TED typisk gennemgår mere end én operation, anvendes det gennemsnitlige antal operationer pr. operationsberettiget patient, beregnet for hver helbredstilstand, til at fastsætte de samlede omkostninger til kirurgiske indgreb. Typen af operationerne og enhedsomkostningerne hertil er præsenteret i Tabel 33.



Tabel 33. Omkostninger til operationer

	Antal operationer	Enheds-omkostning	DRG-gruppe	Diagnose- og procedurekoder*
Orbital decompression	0,66	83.734 DKK	26MP15 Kraniekirurgi og kranioplastik, kompliceret	Kraniekirurgi og kranioplastik, kompliceret A: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule T: (DH506) Strabismus mechanicus P: (KCAC44) Kombineret dekompression af øjenhule
Strabismus	0,88	2.993 DKK	02MP08 Store operationer, øjenhule, øjenmuskler, konjunktiva og linse, u. generel anæstesi	Store operationer, øjenhule, øjenmuskler, konjunktiva og linse, u. generel anæstesi A: (DH506) Strabismus mechanicus T: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule P: (KCEC10) Recessio og resektion af øjenmuskel
Eyelid	1,00	3.012 DKK	02MP18 Mindre operationer, øjenlåg, øjenmuskler, konjunktiva, nethinde og glaslegeme, u. generel anæstesi	A: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule T: (DH506) Strabismus mechanicus P: (KCB000) Rekonstruktion af øjenlåg med sutur
Total	2,53			

Ansøger inkluderer ligeledes omkostninger til komplikationer relateret til operation. Antagelserne vedrørende dette er præsenteret i Tabel 34.



Tabel 34. Ansøgers antagelser vedrørende komplikationer i forbindelse med operationer

Komplikationer ved operation	Incidenten pr. operation		
	Orbital dekompression	Skelenoperation	Øjenlågskirurgi
Nyopstået postoperativt dobbeltsyn (diplopi)	19,00 %	-	-
Hæmatom	-	-	0,50 %
Kemosis (hævelse af bindehinden)	-	-	6,00 %
Fejlstilling af nedre øjenlåg	-	-	3,00 %

Tabel 35. De anvendte enhedsomkostninger til at behandle komplikationerne vedrørende operation

Komplikation	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-takst samt diagnose og procedurekoder
Nyopstået postoperativt dobbeltsyn (diplopi)	2.993	02MP08 Store operationer, øjenhule, øjenmuskler, konjunktiva og linse, u. generel anæstesi A: (DH506) Strabismus mechanicus T: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule P: (KCEC10) Recessio og resektion af øjenmuskel
Hæmatom	1.773	02MA01 Øvrige kontakter ved øjensygdomme A: (DH506) Strabismus mechanicus T: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule P (KCWD00) Reop. for overfl. blødn. eft. op. på øje el. øjenomgivelser
Kemosis (hævelse af bindehinden)	1.773	02MA01, Øvrige kontakter ved øjensygdomme (2026) A: (DH506) Strabismus mechanicus T: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule P (KCWD00) Reop. for overfl. blødn. eft. op. på øje el. øjenomgivelser



Komplikation	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-takst samt diagnose og procedurekoder
Fejlstilling af nedre øjenlåg	3.012	02MP18 Mindre operationer, øjenlåg, øjenmuskler, konjunktiva, nethinde og glaslegeme, u. generel anæstesi (2026) A: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule T: (DH506) Strabismus mechanicus P: (KCB000) Rekonstruktion af øjenlåg med sutur

Medicinrådets vurdering af omkostninger til operationer

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til operationer, men ændrer, så også 3 % oplever fejlstilling af nedre øjenlåg efter skelenoperation.

6.2.2 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 36.

Tabel 36. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af alvorlige uønskede hændelser, som er incidens på mindst 5 %

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Teprotum umab	IVMP			
Hyperglycemia	0%	6,25%	A: (DR739) Hyperglykæmi UNS B: (DH506) Strabismus mechanicus B: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjenhule P: (BBHF32) Behandling med højdosis binyrebarkhormon	23MA03 Symptomer og fund, u. kompl. bidiag. (2026)	5.737 DKK
10-fold increase of	0%	6,25%	A: (DK719) Toksisk leversygdom UNS	07MA06 Akut infektiøs eller	47.074 DKK



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose- koder*	DRG-gruppe	Enheds- omkostning
	Teprotum umab	IVMP			
aminotransf erase			B: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjnehule B: (DH506) Strabismus mechanicus P: (BBHF32) Behandling med højdosis binyrebarkhor mon Varighed: >=12 timer (lang)	toksisk leversygdom (2026)	
5-fold increase of gamma- glutamyl transferase	0%	6,25%	A: (DK719) Toksisk leversygdom UNS B: (DH052B) Eksoftalmi forårsaget af ødem i øjnehule B: (DH506) Strabismus mechanicus P: (BBHF32) Behandling med højdosis binyrebarkhor mon Varighed: >=12 timer (lang)	07MA06 Akut infektøs eller toksisk leversygdom (2026)	47.074 DKK

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser.



6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 37. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 37. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Teprotumumab administration	8 administrationer på tværs af behandlingsforløbet	Første 2: 1,5 time Sidste 6: 1 time	
IVMP-administration	12 gange	2 timer	
Tocilizumab/rituximab administration	En gang	1 timer	
Dekompressionsoperation af øjenhulen	En gang	26 timer	90 minutter
Skelenoperation	En gang	2 timer	
Øjenlåsoperation	En gang	75 minutter	
Besøg hos øjenlæge	Se Tabel 32	1 time	
Besøg hos endokrinolog	Se Tabel 32	1 time	

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger.



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 38.

Tabel 38. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Sygdomsopblussen	Forskellig mellem armene	Begge arme tilskrives risiko for teprotumumab	Afsnit 4.2.2
Nytteværdierne	Vignettestudie af Smith et al. (2023)	Justeret ud fra OPTIC-J og Smith et al. (2024).	Afsnit 5.2.4
Opjustering af nytteværdierne i den kroniske fase	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 5.2.4
Omkostninger til efterfølgende behandling	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.1.1
Risikoen for "fejlstilling af nedre øjenlåg" ved skelenoperation	0 %	3 %	Afsnit 6.2.2

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb. Denne analyse er dog behæftet med væsentlig usikkerhed blandt andet grundet brugen af resultaterne fra MAIC-analyserne, der er behæftet med væsentlig usikkerhed, de anvendte nytteværdier og antagelserne vedrørende sygdomsopblussen.



I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,51 QALY (0 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1,0 mio. DKK, mens ICER er ca. 2,0 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for teprotumumab, mens QALY-gevinsten er primært drevet af at patienterne i behandling med teprotumumab opholder sig længere tid SPND og SPCD med højere livskvalitet end patienterne i behandling med IVMP.

Tabel 39. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Teprotumumab	IVMP	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	394	[REDACTED]
Administration	12.980	20.208	-7.229
Sygdomshåndtering	219.865	228.095	-8.230
Behandlingsmonitorering	881	0	881
Håndtering af uønskede hændelser	0	3.092	-3.092
Patienttid	94.250	99.623	-5.373
Totale omkostninger	[REDACTED]	351.413	[REDACTED]
Leveår i SPND	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i SPID	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i SPCD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i LPND	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i LPID	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i LPCD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i operation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i post-operation	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	19,12	19,12	0,00
QALY i SPND	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Teprotumumab	IVMP	Forskel
QALY i SPID	■	■	■
QALY i SPCD	■	■	■
QALY i LPND	■	■	■
QALY i LPID	■	■	■
QALY i LPCD	■	■	■
QALY i operation	■	■	■
QALY i post-operation	■	■	■
Totale QALYs	14,61	14,10	0,51

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	-
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.069.468 DKK/QALY Beregnet med SAIP: ■/QALY

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Flere af de væsentlige usikkerheder er strukturelle usikkerheder, som ikke fuldstændigt kan belyses ved brug af følsomhedsanalyser. Medicinrådet har dog opstillet flere følsomhedsanalyser, som er præsenteret i Tabel 40.

Fra Tabel 40 ses det, at resultaterne er meget følsomme overfor ændringer i nytteværdier, graden af sygdomsopblussen og behandlingsophør.



Tabel 40. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	0,51	■	■
Ingen ophører behandling med teprotumumab eller IVMP <i>Afsnit 4.2.1</i>	0,47	■	■
Hæve risikoen for sygdomsopblussen <i>Afsnit 4.2.2</i>	0,45	■	■
Punktestimaterne for de indirekte sammenligninger nedjusteres med 5%. <i>Afsnit 4.3</i>	0,49	■	■
Justering af nytteværdierne med -5% <i>Afsnit 5.2.4</i>	0,43	■	■
Justering af nytteværdierne med +5% <i>Afsnit 5.2.4</i>	0,58	■	■
Anvendelse af Smith et al. (2023) og opjustering af nytteværdierne <i>Afsnit 5.2.4</i>	0,86	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse vedrørende nytteværdierne, graden af sygdomsopblussen og anvendelsen af den indirekte sammenligning. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af teprotumumab og IVMP til moderat til svær GO.



9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 41 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 41. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Indirekte sammenligning <i>Se afsnit 3.3.3.3, 3.3.4.3 og 4.2.1</i>	Parametrene, som driver forskellen i bevægelserne mellem behandlingsarmene, er baseret på en uforankret MAIC, hvor det ikke har været muligt at vægte med alle relevante prognostiske faktorer f.eks. etnicitet og sygdomsvarighed. På baggrund af den mindre udtalte proptoseeffekt af teprotumumab i det japanske OPTIC J end i fase 2-studiet og OPTIC vurderer Medicinrådet, at den indirekte sammenligning, som ikke inkluderer OPTIC J, men samtidigt inkluderer flere asiatiske studier af komparator, kan være <i>biased</i> til teprotumumabs fordel. Dette kan bidrage til en overestimeret QALY-gevinst.	I en følsomhedsanalyse har Medicinrådet nedjusteret punkttestimaterne for de indirekte sammenligninger med 5%, hvorved ICER'en steg med ca. [REDACTED]. Medicinrådet har nedjusteret punkttestimatet med 5% for at undersøge betydningen af en lavere effekt. Resultatet skal derfor ikke fortolkes som udtryk for, at usikkerheden omkring effektestimatet er fyldestgørende undersøgt i denne følsomhedsanalyse.
Sygdomsopblussen <i>Se afsnit 3.3.5 og 4.2.2</i>	Medicinrådet har vurderet, at der på det nuværende datagrundlag ikke er evidens for, at der er forskel på sygdomsopblussen behandlingsarmene imellem. Samtidig har Medicinrådet valgt en tilgang, hvor graden af sygdomsopblussen er baseret på estimerne fra follow-up data fra OPTIC, men der er usikkerhed om, hvorvidt dette niveau er for lavt.	I en følsomhedsanalyse har Medicinrådet hævet graden af sygdomsopblussen til [REDACTED] for proptose og [REDACTED] for diplopi tilsvarende gennemsnittet af estimerne for hver af armene, hvor ICER'en steg med ca. [REDACTED] DKK/QALY.
Hørepåvirkning <i>Se afsnit 5.2.4</i>	Der er en vigtig sikkerhedsmæssig bekymring vedrørende hørepåvirkning ved brug af teprotumumab, idet forekomsten i observationelle studier er betydeligt højere end rapporteret i RCT'erne. Graden af, andelen med og reversibiliteten af hørepåvirkning er usikker. Dette kan ligeledes påvirke helbredsrelateret livskvalitet for teprotumumab i en negativ retning. Der er ikke inkluderet et fald i nytte ved hørepåvirkning, og det sygdomsspecifikke	Medicinrådet vurderer, at høretab ikke retvisende kan inkluderes i modellen, men at dette er en væsentlig usikkerhed, som vil kunne reducere QALYeffekten i teprotumumab-armen.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	instrument er udelukkende på udseende og syn, og derfor indgår hørepåvirkningen ikke i HRQoL-målingerne.	
Nytteværdier <i>Se afsnit 5.2.4</i>	Medicinerådet har anvendt en kombination af EQ-5D-5L data fra OPTIC J og helbredsstadie-specifikke GO-QoL målinger til at estimere nytteværdierne. Dermed er nytteværdierne ikke præferencebaserede og ikke baseret på generiske livskvalitetsmål, som bidrager med væsentlig usikkerhed.	Medicinerådet har testet betydningen af at ændre forskellen mellem SPND og de øvrige helbredsstadier med +/- 5%. Resultaterne var meget følsomme, hvor forskellen fra ICER'en i hovedanalysen var hhv. ca. [redacted] og [redacted] DKK/QALY.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og - optag angivet i afsnit 1.2.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af teprotumumab vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 42.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 68,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 42. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	2,6	4,5	5,0	5,5	6,2



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Total ved anbefaling					
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	2,7	4,7	5,5	6,3	7,2
Total ved ikke-anbefaling	2,7	4,7	5,5	6,4	7,2
Totale budgetkonsekvenser					



11. Referencer

1. Bartalena L, Gallo D, Kahaly GJ, Marinò M, Tanda ML. Comparison of the 2021 EUGOGO guidelines and the 2022 ATA/ETA consensus statement for the management of Graves' orbitopathy. *European Thyroid Journal*. 2025;14(6):e250318.
2. Smith TJ, Hegedüs L, Lesser I, Perros P, Dorris K, Kinrade M, et al. How patients experience thyroid eye disease. *Front Endocrinol* [internet]. 2023 [citeret 18. august 2026];14. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1283374/full>
3. Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M, Holt RJ, Foley C, et al. Physician-Perceived Impact of Thyroid Eye Disease on Patient Quality of Life in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(1):75–87.
4. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(4):341–52.
5. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, Andersen S, Carlé A. 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):2325–32.
6. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;195:181–90.
7. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, Menconi F, Rocchi R, Sframeli A, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(11):733–42.
8. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748–61.
9. Hiromatsu Y, Ishikawa E, Kozaki A, Takahashi Y, Tanabe M, Hayashi K, et al. A randomised, double-masked, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of teprotumumab for active thyroid eye disease in Japanese patients. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. 2025;55:101464.
10. Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment. *Ophthalmology*. 2022;129(4):438–49.
11. Hwang CJ, Rebollo NP, Mechels KB, Perry JD. Reactivation After Teprotumumab Treatment for Active Thyroid Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2024;263:152–9.



12. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12):4454–63.
13. Aktaran Ş, Akarsu E, Erbağcı İ, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy: IVGC vs. OGC in Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;61(1):45–51.
14. He Y, Mu K, Liu R, Zhang J, Xiang N. Comparison of two different regimens of intravenous methylprednisolone for patients with moderate to severe and active Graves' ophthalmopathy: a prospective, randomized controlled trial. *Endocr J*. 2017;64(2):141–9.
15. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A Prospective, Randomized Trial of Intravenous Glucocorticoids Therapy With Different Protocols for Patients With Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1999–2007.
16. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous *versus* Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5234–40.
17. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(4):287–98.
18. Shen L, Ye L, Zhu W, Jiao Q, Zhou Y, Wang S, et al. Methotrexate plus reduced or full-dose glucocorticoids for the treatment of active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2022;11(5):e220017.
19. Mu P-W, Tang X-X, Wang Y-N, Lin S, Wang M-M, Yin Q-L, et al. Comparison of two regimens for patients with thyroid-associated ophthalmopathy receiving intravenous methyl prednisolone: A single center prospective randomized trial. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):153.
20. Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, Barbesino G, Ugradar S, Batten R, 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.
21. Tahoun A, Tahoun M, Tahoun R. Teprotumumab for Dysthyroid Optic Neuropathy: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis of Visual and Orbital Outcomes. *Seminars in Ophthalmology*. 2026;1–8.
22. Ugradar S, Parunakian E, Malkhasyan E, Chiou CA, Walsh HL, Tolentino J, et al. The Rate of Re-treatment in Patients Treated with Teprotumumab. *Ophthalmology*. 2025;132(1):92–7.



23. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):229–37.
24. Labaki WW, Gu T, Murray S, Curtis JL, Wells JM, Bhatt SP, et al. Causes of and Clinical Features Associated with Death in Tobacco Cigarette Users by Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(4):451–60.
25. Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):25–35.
26. Epperson MV, Hughes S, Valenzuela CV, Stucken EZ. Otologic Symptoms Following Teprotumumab Administration in Patients with Thyroid Eye Disease. *Otol Neurotol*. 2025;46(3):330–5.
27. Sears CM, Azad AD, Amarikwa L, Pham BH, Men CJ, Kaplan DN, et al. Hearing Dysfunction After Treatment With Teprotumumab for Thyroid Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;240:1–13.
28. Kay-Rivest E, Belinsky I, Kozlova A, Byrd E, McMenomey SO, Jethanamest D. Prospective Assessment of Otologic Adverse Events due to Teprotumumab: Preliminary Results. *Otolaryngol--head neck surg*. 2023;168(5):1164–9.
29. Keen JA, Correa T, Pham C, Claussen AD, Hansen MR, Carter KD, et al. Frequency and Patterns of Hearing Dysfunction in Patients Treated with Teprotumumab. *Ophthalmology*. 2024;131(1):30–6.
30. McGwin G, Owsley C, Vicinanzo MG. Teprotumumab-Related Hearing Loss: A Large-Scale Analysis and Review of Voluntarily Reported Patient Complaints to the Food and Drug Administration (FDA). *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2024;40(6):639–42.
31. Williams J, Elkins A, Sarigul A, Johnson MF, Bishop CE. Audiologic Assessment and Management of Teprotumumab-Associated Ototoxicity: An Updated Narrative Review. *Audiology Research*. 2026;16(3):92.
32. Lee S-H, Kuo L-Y, Tsai T-H. Incidence and characteristics of teprotumumab-associated ototoxicity in thyroid eye disease: A systematic review and meta-analysis. *Survey of Ophthalmology*. 2026;S0039625726001426.
33. Zhang H, Sun J, Li Y, Huang Y, Zhang S, Zhong S, et al. Head-to-Head Comparison of an IGF-1R Inhibitor Versus Intravenous Glucocorticoid for Active Thyroid Eye Disease: Design of a Randomized Clinical Trial. *Ophthalmol Ther* [internet]. 2026 [citeret 31. juli 2026]; Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s40123-026-01451-9>
34. Smith TJ, Cockerham K, Lelli G, Choudhary C, Taylor S, Barretto N, et al. Utility Assessment of Moderate to Severe Thyroid Eye Disease Health States. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(2):159.



35. Matza L, Cong, Chung, Stopeck A, Tonkin K, Brown, et al. Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. *PPA*. 2013;855.
36. Gandhi M, Ang M, Teo K, Wong CW, Wei YC-H, Tan RL-Y, et al. A vision 'bolt-on' increases the responsiveness of EQ-5D: preliminary evidence from a study of cataract surgery. *Eur J Health Econ*. 2020;21(4):501–11.
37. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, Espindle D, Begley C, Chalmers R, et al. Comparing the Discriminative Validity of Two Generic and One Disease-Specific Health-Related Quality of Life Measures in a Sample of Patients with Dry Eye. *Value in Health*. 2005;8(2):168–74.
38. Luo N, Wang X, Ang M, Finkelstein EA, Aung T, Wong T-Y, et al. A Vision "Bolt-On" Item Could Increase the Discriminatory Power of the EQ-5D Index Score. *Value in Health*. 2015;18(8):1037–42.
39. Smith TJ, Cockerham K, Barretto N, Hirst A, Oliver L, Enstone A, et al. Bridging and Validation of the Specific Graves Ophthalmopathy Quality of Life Questionnaire With Health State Utility Values. *Endocrine Practice*. 2024;30(5):470–5.
40. Kahaly GJ, Xi A, Barretto N, Patel H, Qashqai A, Shokoohi M, 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.
41. Matza LS, Stewart KD, Lloyd AJ, Rowen D, Brazier JE. Vignette-Based Utilities: Usefulness, Limitations, and Methodological Recommendations. *Value in Health*. 2021;24(6):812–21.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende endokrinologiske sygdomme (undtagen diabetes)

Forperson	Indstillet af
Mikkel Andreassen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Endokrinologisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)
Medlemmer	Udpeget af
Egil Husted Nielsen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Jakob Appel Østergaard <i>Læge</i>	Region Midtjylland
Nilani Ramshanker <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Linda Pickersgill <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Torben Laursen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Gitte Stampe Hansen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lone Muxoll Storkfelt <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Peter Toft <i>Overlæge</i>	Dansk Oftalmologisk Selskab
Åse Krogh Rasmussen <i>Ledende overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Jan Brink Valentin <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Julie Davey Lund <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. oktober 2026	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk