Teprotumumab (Tepezza) vid tyreoideaassocierad oftalmopati

Tidig bedömningsrapport 2024-11-20

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Teprotumumab (Tepezza)
Nyhetsbeskrivning	Det första immunmodulerande läkemedlet vid tyreoideaassocierad oftalmopati, vilket påverkar den underliggande orsaken till sjukdomen.
Klassificering	ATC-kod: L04AG13 Biologiskt läkemedel ☒
Företag	Amgen (Horizon Therapeutics före förvärv), Genmab och Roche
Indikation, förväntad	Måttlig till svår tyreoideaassocierad oftalmopati (TAO)
Verkningsmekanism	Vid TAO överaktiveras fibroblaster som omger ögat (orbitala fibroblaster) av tillväxtfaktorn ”insulin-liknande tillväxtfaktor 1” (IGF-1), som binder till receptorn för denna tillväxtfaktor (IGF-1R). Teprotumumab hämmar aktiveringen av IGF-1R och förhindrar bildandet av komplex mellan IGF-1R och receptorn för tyreoideastimulerande hormon (TSH-R). Detta minskar aktiveringen av den proinflammatoriska signalkaskaden och minskar expansionen av mjukvävnad som omger ögat vid TAO [1].
Dosering, förväntad	10 mg/kg kroppsvikt som initial dos därefter 20 mg/kg kroppsvikt var tredje vecka för ytterligare sju infusioner.
Administreringssätt	Intravenös infusion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-04 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-01 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☐ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Ja ☒ USA sedan 2020 [2], Brasilien och Saudiarabien.
Berörd vårdverksamhet	Såväl ögonläkare som endokrinolog i samråd.
Försäljningssätt	Recept ☐ Rekvisition ☒ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Pulver till infusionsvätska 500 mg kostar enligt en uppgift 17 259,75 $ = 183 500 SEK [3]. En komplett behandlingscykel för en patient som väger 75 kg kräver 11 250 mg eller 23 förpackningar till en kostnad av 4,22 miljoner kronor.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☐ Nej ☒
Annan påverkan	Eftersom man har noterat en ökad risk för allvarlig och ibland bestående hörselpåverkan måste man etablera rutiner för hörselundersökningar före, under och efter behandlingen. Med tanke på att ILGF-R och insulinreceptor har stora likheter ökar risken för insulinresistens och ökade blodsockernivåer. Oberoende forskare har föreslagit tätare kontroller av patienter avseende risken för att utveckla diabetes mellitus [4]. En fallrapport beskriver en allvarlig hyperglykemi hos en patient som behandlades med teprotumumab [5].

Sjukdomen	
Förekomst	Den globala incidensen för TAO (thyroid eye disease/TED) är 2,9/100 000 för män och 16/100 000 för kvinnor [6]. Detta skulle motsvara 945 för en befolkning om 10 miljoner. Graves sjukdom är den vanligaste formen av hypertyreos [2, 3], och cirka 2 100 individer insjuknar årligen i Sverige i overt Graves sjukdom. 5–10 procent av patienterna med Graves sjukdom utvecklar en signifikant endokrin oftalmopati. Cirka 20 patienter per år skulle kunna vara aktuella för behandlingen i Region Stockholm.
Sjukdomens svårighetsgrad	Bedömning av svårighetsgrad av den endokrina oftalmopatin bör ske för klassificering som lindrig, medelsvår/svår eller synhotande vilket ofta sker i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog. Nedanstående kliniska problem utgör enskilt hållpunkter för medelsvår–synhotande endokrin oftalmopati: • Optikuspåverkan • Inskränkt ögonmotilitet • Korneal ulceration • Kraftig bulbprotrusion med risk för kornealulceration • Livskvalitetsnedsättande värk • Livskvalitetsnedsättande utseendeförändring
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☐ och/eller vuxna ☒ **Nationellt vårdprogram för hypertyreos** https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/globalassets/nkk/nationell/media/dokument/kunskapsstod/vardprogram/nationellt-vardprogram-for-hypertyreos.pdf Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt ”clinical activity score” (CAS). Livskvalitet vägs in tillsammans med CAS och svårighetsgrad som underlag till om intravenös steroidbehandling är indicerad. Ett sådant beslut tas av ögonläkare. På regional nivå bör det finnas ett gemensamt tyreoidea-ögonteam med specialkompetens kring endokrin oftalmopati dvs. ögonläkare och endokrinolog. • **Första linjens behandling:** Intravenösa steroider • **Andra linjens behandling:** - **Immunmodulerande läkemedel:** Tocilizumab alternativt mykofenolat eller metotrexat eller cyklosporin - **Retrobulbär strålbehandling**

Vetenskaplig dokumentation

	Studie 1 (NCT01868997)[7-9]	**Studie 2** (NCT03298867)[9-12]
Typ av studie	Fas II-studie, dubbelblind randomiserad placebokontrollerad multicenter	Fas III-studie, dubbelblind randomiserad placebokontrollerad multicenter
Status	avslutad	avslutad
Antal patienter	87 (66 kvinnor)	83 (60 kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	• 18−75 års ålder Klinisk diagnos av Graves sjukdom med aktiv TAO • CAS ≥ 4 • Debut av TAO inom 9 månader • Eutyroid eller mild hypo- eller hypertyreos med tyroxin och fritt T3 mindre än 50 % över eller under det normala. • Maximal kumulativ metylprednisolondos < 1000 mg (eller motsvarande) • Minst 6 veckor sedan föregående behandling med per orala steroider	• 18 till 80 års ålder • Graves' sjukdom med aktiv, måttlig till svår TAO: Ögonlocksretraktion ≥ 2 mm, måttlig till svårt mjukdelsengagemang, exoftalmus ≥ 3 mm över normal, återkommande eller bestående diplopi • CAS ≥ 4 • Debut av TAO inom 9 månader • Eutyroid eller mild hypo- eller hypertyreos med tyroxin och fritt T3 mindre än 50 % över eller under det normala. • ASAT och ALAT < 3 gånger över referensintervall • Patienter med diabetes bör ha HbA1C < 9.0 % • Minst 4 veckor sedan föregående behandling med per orala steroider
Exklusion, urval	• Tidigare kirurgi pga. TAO • Optikusneuropati • Behandling med per orala eller intravenösa steroider för annan anledning än TAO • Behandlingsresistent hornhinnedekompensation • Okontrollerad diabetes • Trombocyter < 100 x 10^9/L • Hemoglobin > 20 g/L under normalvärdet	• Tidigare kirurgi eller strålbehandling pga. TAO • Maximal kumulativ metylprednisolondos ≥ 1000 mg (eller motsvarande) • Behandlingsresistent hornhinnedekompensation • Tidigare behandling med rituximab eller tocilizumab • Andra immunosuppressiva < 3 månader före screening • Inflammatoriska tarmsjukdomar med positiv biopsi • HIV, hepatit B, hepatit C • Graviditet, amning
Interventions-behandling	10 mg/kg vid första infusionen och 20 mg/kg vid de återstående 7 infusioner var 3:e vecka	10 mg/kg vid första infusionen och 20 mg/kg vid de återstående 7 infusioner var 3:e vecka
Jämförelsearm/-ar	Placebo	Placebo
Resultat Primär utfallsvariabel	Det förelåg en signifikant skillnad avseende det primära utfallsmåttet **positivt behandlingssvar** (reduktion av "clinical activity score" (CAS) med ≥ 2 poäng och minskning av proptos med ≥ 2 mm i studieögat utan ökning av CAS of ≥ 2 poäng eller ökning av proptos ≥ 2 mm i det andra ögat).	Det förelåg en signifikant skillnad jämfört med placebo avseende det primära utfallsmåttet proptosrespons, som definierades som en minskning av proptos med ≥ 2 mm från studiestart fram till vecka 24 i studieögat utan motsvarande ökning i det andra ögat.

Vetenskaplig dokumentation		
	Andel med positivt behandlingssvar (Overall responder) (CAS redukution ≥ 2 poäng och proptosminskning ≥ 2 mm) Teprotumumab: 69 % (29/42) Placebo: 20 % (9/45) Oddskvot 8,86 (3,29–23,8)	**Andel med proptosrespons** (Proptosminskning ≥ 2 mm) Teprotumumab: 83 % Placebo: 10 % Skillnad mellan grupperna: 73 procentpunkter (95% KI: 59–88)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Det förelåg statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebo efter 24 veckor avseende nedanstående sekundära utfallsvariabler. **CAS-förändring** Medelvärde ± SEM, (CAS vid studiestart: medelvärde ± SD) Teprotumumab: −3,43 ± 0,18 (CAS vid studiestart 5,1 ± 0,97) Placebo: −1,85 ± 0,17 (CAS vid studiestart 5,2 ± 0,74) **”Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life” (GO-QOL)”** Förbättring från studiestart (medelvärde ± SD) Teprotumumab: 17,7 ± 2,4 (GO-QOL vid studiestart 34,5 ± 7,3) Placebo: 6,8 ± 2,3 (GO-QOL vid studiestart 34,5 ± 6,8 **Proptosförändring från studiestart** Teprotumumab: −2,46 ± 0,20 (medelvärde ± SEM) Proptos vid studiestart 23,4 ± 3,2 mm (medelvärde ± SD) Placebo: −0,15 ± 0,19 (medelvärde ± SEM) Proptos vid studiestart 23,1 ± 2,9 mm (medelvärde ± SD)	Det förelåg signifikanta skillnader jämfört med placebo efter 24 veckor avseende samtliga sekundära utfallsmått: **Andel med positivt behandlingssvar** (CAS-reduktion ≥ 2 poäng och proptosminskning ≥ 2 mm) Teprotumumab: 78 % (32/41) Placebo: 7 % (3/42) Skillnad mellan grupperna: 71 procentpunkter (95 % KI: 56 to 86) **“Graves’ ophthalmopathy-specific quality-of-life (GO-QOL)”** Förbättring från studiestart Teprotumumab: 13,79 ± 2,07 (medelvärde ± SEM) Placebo: 4,43 ± 2,10 Skillnad: 9,36 (95 % KI: 4,08–14,64) **Proptosförändring från studiestart** Teprotumumab: −2,82 ± 0,19 mm (medelvärde ± SEM) Proptos vid studiestart 22,6 ± 3,3 mm (medelvärde ± SD) Placebo: −0,54 ± 0,19 mm (medelvärde ± SEM) Proptos vid studiestart 23,2 ± 3,2 mm (medelvärde ± SD) Skillnad: 2,79 mm (95 % KI: 2,17 – 3,40 mm) **Andel med CAS 0 eller CAS 1** Teprotumumab: 59 % CAS vid studiestart 5,1 ± 0,9 (medelvärde ± SD)

Vetenskaplig dokumentation

		Placebo: 21 % CAS vid studiestart 5,3 ± 1,0 (medelvärde ± SD) **Behandlingssvar vid diplopi** (n=56) Teprotumumab: 68 % Placebo: 29 %
Säkerhet	**Allvarliga biverkningar (SAE)** Teprotumumab: 12 % (5/43) (Diarré, inflammatorisk tarmsjukdom, E. coli sepsis, Hashimoto encefalopati, urinretention) Placebo: 2 % (1/44) (Optikusneuropati) I placebogruppen noterades ett fall av dystyreoid optisk neuropati tre dagar efter 24 veckors kontrollen. Detta bedömdes av studieläkaren som en allvarlig biverkning (SAE). **Studieavbrott** Teprotumumab: 14 % (6/43) Avbrott pga. Biverkningar n=5 Placebo: 14 % (6/44) Avbrott pga. Biverkningar n=1 och progress av tyreoidea associerad oftalmopati n = 3	**Allvarliga biverkningar (SAE)** Teprotumumab: 5 % (2/41) (pneumotorax, infusionsreaktion) Placebo: 2 % (1/42) (synfältsbortfall som sedan opererades) **Studieavbrott** Teprotumumab: 5 % (2/41) Avbrott pga. Biverkningar n=1 Placebo: 5 % (2/42) Avbrott pga. Biverkningar n =1 En patient som behandlades med teprotumumab hade en infusionsreaktion (grad 2), som svarade på behandling med hydrokortison.

CAS: Clinical activity score, en skala som består av sju komponenter: spontan retrobulbär smärta, smärta vid ögonrörelser, konjunktival rodnad, ögonlocksrodnad, kemos, karunkel/plica-svullnad, ögonlockssvullnad. Varje komponent skattas mellan 1 och 0. Inaktiv sjukdom 0 eller 1 och allvarlig aktiv oftalmopati 7. En förändring av minst 2 poäng anses vara kliniskt betydelsefull. GO-QoL: Denna skattningsskala innehåller en del med fokus på funktion (bilkörning, promenader, läsning, TV-tittande). Den andra delen fokuserar på utseendet och huruvida detta påverkar hur man blir bemött och om det medför social isolering. Varje fråga kan besvaras från 0−2 och sedan transformeras skalan till ett värde mellan 0−100, där 0 indikerar det sämsta utfallet avseende livskvalitet. En skillnad på minst 8 poäng anses vara kliniskt betydelsefull; SAE: serious adverse event; SD: standarddeviation; SEM: standardfel = SD/√n; TED: Thyroid Eye Disease

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Behandlingssvaren ifrån fas II- och fas III-studien är jämförbara, men från fas III-studien saknas uppgift om GO-GQL vid studiestart. Utöver ovan presenterade studiedata föreligger även långtidseffektdata från patienter som deltagit i fas II-studien, OPTIC och OPIC-X [13]. Efter 24 veckor var den sammantagna andelen med **positivt behandlingssvar** (CAS reduktion ≥ 2 poäng och proptosminskning ≥ 2 mm) 77 procent (n=112). Efter 48 veckor var andelen med positivt behandlingssvar hos patienter som deltagit i OPTIC och OPTIC-X 77 procent. Bland patienter som deltagit i fas II-studien eller OPTIC uppvisade 66 procent ett positivt behandlingssvar efter 72 veckor. Den sammantagna andelen patienter med proptosminskning ≥ 2 mm (proptosresponder) var 87 procent efter 24 veckor (n=112). Efter 48 veckor var andelen 87 procent bland patienter som ingått i studie OPTIC och OPTIC-X (n=68). Efter 72 veckor hos patienter som deltagit fas II-studien och OPTIC (n=56) var andelen proptosresponder 68 procent. Andelen patienter som erhöll ytterligare behandling mot TAO (TED) var 2,8 procent efter 48 veckor och 17,9 procent efter 120 veckor (n=106).

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Fas III-studier för andra läkemedel vid indikationen tyreoideaassocierad ögonsjukdom/Graves oftalmopati enligt databasen Citeline (2024-05-30): • Satralizumab (Roche) IL-6-hämmare, NCT06106828 och NCT05987423. • Batoklimab (Immunovant) anti-FcRn monoklonal antikropp, NCT05524571, NCT05517447 och NCT05517421. • Linsitinib (Sling Therapeutics) IGF-1 receptor tyrosinkinashämmare, NCT05276063. • Veligrotug (Viridian Therapeutics) insulinliknande tillväxtfaktor-1-receptorn NCT05176639. • Efgartigimod (argenx) human antikropp Fc-fragment mot den neonatala Fc-receptorn (FcRn), NCT06307626 och NCT06307613.
Andra indikationer för läkemedlet	Rekrytering har påbörjats till en fas IV-studie på patienter med kronisk inaktiv TAO [14]. Utöver detta har inga andra indikationer noterats. Enligt Adisinsight (2024-05-30) avslutade Roche 2009 all utveckling av teprotumumab vid cancerindikationer. Ingen utveckling anges för indikationerna diabetiskt makulaödem och diffus systemisk skleros.

Övrigt

Resultat från en placebokontrollerad fas III-studie från Japan (jRCT2031210453) på 54 vuxna patienter med måttlig till svår TED citerades i juni 2023 på hemsidan www.biospace.com [15]. Vid utvärderingen av effekten 24 veckor från studiestart uppvisade 89 procent av patienterna som erhöll Tepezza en förbättring av proptosen med minst 2 mm, jämfört med 11 procent i placebogruppen.

Företaget Amgen informerar i ett pressmeddelande [16] under rubriken **varningar och försiktighet** om att infusionsreaktioner har noterats hos fyra procent av patienter som behandlats med Tepezza. Man informerar också om att patienter med inflammatoriska tarmsjukdomar kan få ett skov under behandling med Tepezza. Risken för hyperglykemi låg runt 10 procent hos patienter i kliniska prövningar. Två tredjedelar av de inkluderade patienterna hade diabetes eller nedsatt glukostolerans. Vidare uppmärksammar man på att Tepezza kan förorsaka olika grad av påverkan av hörseln eller dövhet, som i vissa fall har varit bestående. Hörselkontroll innan under och efter behandling rekommenderas.

Det pågår en studie (NCT06248619) med subkutant administrerat teprotumumab [17].

Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Inget jäv föreligger.

Referenser

1. Bocklud, B.E., et al., *Teprotumumab-trbw as a Novel Monoclonal Antibody for Thyroid Eye Disease: A Literature Review.* Cureus, 2023. **15**(8): p. e43878.
2. FDA. *Highlights of prescribing information: Tepezza (teprotumumab)*. 2020 [cited 2024-06-07]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761143s000lbl.pdf.
3. Drugs.com. *Tepezza Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2024 [cited 2024-06-14]; Available from: https://www.drugs.com/price-guide/tepezza.

4. Lee, H.B.H., et al., *Teprotumumab and Hyperglycemia Guidelines to Monitor for Hyperglycemia in Teprotumumab.* Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, 2021. **37**(4): p. 393.
5. Cottom, S., B. Barrientez, and A. Melson, *Severe Hyperglycemia with Teprotumumab for Treatment of Thyroid Eye Disease.* Case Rep Ophthalmol, 2024. **15**(1): p. 246-249.
6. Szelog, J., et al., *Thyroid Eye Disease.* Mo Med, 2022. **119**(4): p. 343-350.
7. clinicaltrials.gov. *NCT01868997 Teprotumumab (RV 001) Treatment in Patients With Active Thyroid Eye Disease April 25*. 2018 [cited 2024-06-04]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997?intr=Teprotumumab&aggFilters=phase:2&rank=1&tab=results.
8. Smith, T.J., et al., *Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy.* N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1748-1761.
9. Ugradar, S., et al., *Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab.* Br J Ophthalmol, 2022. **106**(6): p. 755-759.
10. clinicaltrials.gov. *NCT03298867 Treatment of Graves' Orbitopathy (Thyroid Eye Disease) to Reduce Proptosis With Teprotumumab Infusions in a Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Study (OPTIC), Feb 7* 2022 [cited 2024-06-04]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867?intr=Teprotumumab&aggFilters=phase:3&rank=3.
11. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease.* N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341-352.
12. Douglas, R.S., 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): p. 328-335.
13. Kahaly, G.J., et al., *Long-Term Efficacy of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease: Follow-Up Outcomes in Three Clinical Trials.* Thyroid, 2024.
14. Clinicaltrials.gov. *NCT04583735 A Study Evaluating TEPEZZA® Treatment in Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease, april 26*. 2024 [cited 2024-06-18]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735?cond=Thyroid%20Eye%20Disease&intr=TEPEZZA&rank=1.
15. BioSpace.com. *June 22: Horizon Therapeutics plc Announces Positive Topline Data from Phase 3 Clinical Trial (OPTIC-J) in Japan Evaluating TEPEZZA® (teprotumumab-trbw) for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease (TED)*. 2023 [cited 2024-06-13]; Available from: https://www.biospace.com/article/releases/horizon-therapeutics-plc-announces-positive-topline-data-from-phase-3-clinical-trial-optic-j-in-japan-evaluating-tepezza-teprotumumab-trbw-for-the-treatment-of-active-thyroid-eye-disease-ted-/.
16. Amgen. *Press release April 26: AMGEN TO SUBMIT TEPROTUMUMAB MARKETING AUTHORIZATION APPLICATION TO THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY*. 2024 [cited 2024-06-13]; Available from: https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2024/04/amgen-to-submit-teprotumumab-marketing-authorization-application-to-the-european-medicines-agency.
17. clinicaltrials.gov. *NCT06248619 A Trial to Investigate Teprotumumab Subcutaneous Administration Compared With Placebo in Male and Female Adult Participants With Moderate-to-severe Active Thyroid Eye Disease, june 12*. 2024 [cited 2024-06-13]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06248619.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett

tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne