

治疗甲状腺相关眼病新药——Teprotumumab-trbw

蒋敏敏¹, 王萍¹, 燕树勋², 王颖³

引用: 蒋敏敏, 王萍, 燕树勋, 等. 治疗甲状腺相关眼病新药——Teprotumumab-trbw. 国际眼科杂志 2023;23(4):602-606

基金项目: 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医拔尖人才(No.CZ0237-02); 河南省中医药科学研究专项课题(No.20-21ZY1016)

作者单位:¹(450000)中国河南省郑州市, 河南中医药大学;²(450000)中国河南省郑州市, 河南中医药大学第一附属医院内分泌科二病区;³(450000)中国河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院老年心血管科

作者简介: 蒋敏敏, 女, 在读硕士研究生, 医师, 研究方向: 中西医结合临床防治内分泌疾病研究。

通讯作者: 燕树勋, 博士研究生, 教授, 博士研究生导师, 主任, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢疾病. ysx982001@163.com

收稿日期: 2022-06-16 修回日期: 2023-03-07

摘要

Teprotumumab-trbw 是一种作用于胰岛素样生长因子-I 受体的单克隆抗体, 于 2020 年被批准用于治疗甲状腺相关眼病, 然国内对其了解较少。通过综述其分子结构、药代动力学、治疗机制、临床研究及安全性, 希望能为临床使用提供指导。Teprotumumab-trbw 可通过阻断促甲状腺激素受体/胰岛素样生长因子-I 受体串扰信号, 抑制免疫炎症反应而减少透明质酸和炎症因子的产生, 并能促进眶后成纤维细胞/脂肪细胞凋亡和抑制甲状腺激素的合成有关基因表达而明显改善突眼、复视等临床症状。Teprotumumab-trbw 常见的不良反应是肌肉痉挛、高血糖、听力损伤等。Teprotumumab-trbw 治疗甲状腺相关眼病疗效显著且耐久, 二次治疗的患者也能从中受益, 为甲状腺相关眼病的治疗提供了新的途径和希望。

关键词: 甲状腺相关眼病; Teprotumumab-trbw; 胰岛素样生长因子-I 受体抑制剂; 药物治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.14

New drug for thyroid - associated ophthalmopathy——Teprotumumab-trbw

Min - Min Jiang¹, Ping Wang¹, Shu - Xun Yan², Ying Wang³

Foundation items: Henan Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project (Zhongjing Project) Top - notch Talents of Traditional Chinese Medicine (No.CZ0237-02); Special Subject of Scientific Research on Traditional Chinese Medicine in Henan Province (No.20-21ZY1016)

¹Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ²The Second Ward of Endocrinology Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ³Department of Geriatric Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Shu - Xun Yan. The Second Ward of Endocrinology Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. ysx982001@163.com

Received:2022-06-16 Accepted:2023-03-07

Abstract

• Teprotumumab-trbw, a monoclonal antibody that acts on the insulin growth factor-I receptor, was approved in 2020 for the treatment of thyroid - associated ophthalmopathy, but little is known about it in China. It is hoped to provide guidance for clinical use through the review of its molecular structure, pharmacokinetics, therapeutic mechanism, clinical research and safety. It inhibits immune inflammation by blocking thyroid - stimulating hormone receptor /insulin growth factor-I receptor crosstalk signaling, so as to reduce the production of hyaluronic acid and inflammatory factors in response. It can also promote the apoptosis of retro - orbital fibroblasts/adipocytes and inhibit the expression of genes related to the synthesis of thyroid hormones, thereby significantly improving the clinical symptoms such as exophthalmos and diplopia. The common adverse reactions of Teprotumumab-trbw are muscle spasm, hyperglycemia, hearing loss and so on. Teprotumumab-trbw is effective and durable in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy, and patients with secondary treatment can also benefit from it, which provides a new way and hope for the treatment of thyroid - associated ophthalmopathy.

• KEYWORDS: thyroid - associated ophthalmopathy; Teprotumumab-trbw; insulin - like growth factor - I receptor inhibitor; drug therapy

Citation: Jiang MM, Wang P, Yan SX, et al. New drug for thyroid-associated ophthalmopathy——Teprotumumab-trbw. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(4):602-606

0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)主要与自身免疫性疾病 Graves 病(Graves disease,

GD)有关,故又名 Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO),是目前临床上最常见的眼眶疾病^[1],TAO 常见的临床症状包括眼球突出、眼睑肿胀、畏光和自觉眼内异物感等,病情加重可出现急性视神经病变和结膜性溃疡造成失明和面部受损,严重影响患者的生活质量。生物制剂对于 TAO 的治疗一直受到广泛关注,以往临床上应用的生物制剂主要包括利妥昔单抗、托珠单抗。利妥昔单抗治疗 TAO 虽进行了几项小型随机对照试验,但证据相互矛盾,且一项纳入 152 例患者的 Meta 分析显示利妥昔单抗虽对临床活动性评分(clinical activity score, CAS)有益,但对眼球突出症的疗效有限^[2-3]。托珠单抗虽在耐糖皮质激素的 GO 患者中得到应用^[4],但也缺乏更大的多中心随机对照试验证明。还有一些生物制剂,如新型抗胰岛素样生长因子(insulin growth factor, IGF)-I 受体抗体 VRDN-001 和靶向人白细胞介素(interleukin, IL)-17A 的重组人源化单克隆抗体 SHR-1314 注射液正处于研究中,缺乏更多的临床依据^[5-6]。Teprotumumab-trbw 治疗 TAO 的研究较成熟,作为胰岛素样生长因子-I 受体(insulin growth factor-I receptor, IGF-I R)抑制剂已于 2020-01 由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准上市,它是第一个也是唯一一个被 FDA 批准用于治疗 TAO 的药物^[7-8],2021 年欧洲 Graves 眼病小组(EUGOGO)发布的实践指南更是将 Teprotumumab-trbw 列为中度至重度和活动性 TAO 的二线治疗药物^[9]。本文就 Teprotumumab-trbw 的分子结构、药代动力学、治疗 TAO 的作用机制、临床研究及安全性进行综述。

1 Teprotumumab-trbw 的分子结构及药物代谢动力学

1.1 Teprotumumab-trbw 的分子结构

Teprotumumab-trbw 是一种 150kDa 全人源单克隆 IgG1 抗体,对 IGF-I R 具有具有高亲和力和特异性,可与富含半胱氨酸的结构域中的 IGF-I R 的细胞外区域结合,阻断 IGF-I 和 IGF-II 与受体的结合^[10]。结合后,IGF-I R-Teprotumumab-trbw 复合物被内化并降解^[10]。

1.2 Teprotumumab-trbw 的药物代谢动力学

目前推荐的标准疗程为:静脉输注,成人初始剂量静脉输注推荐 10mg/kg,然后每 3wk 静脉输注 1 次,剂量为 20mg/kg,共 8 次输注^[11-12]。Teprotumumab-trbw 药物说明书中药代动力学显示:Teprotumumab-trbw 的药峰浓度(C_{max})、谷(C_{trough})浓度和浓度曲线下面积(AUC)的平均值±标准差估计值分别为 632±139mcg/mL、176±56mcg/mL 和 138±34(mg·hr)/mL,在推荐的给药方案下,Teprotumumab-trbw 的中心和外周分布容积的药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)估计平均值±标准差为 3.26±0.87、4.32±0.67L。估计室间间隙的平均±标准差为 0.74±0.16L/d^[12]。群体 PK 估计 Teprotumumab-trbw 清除率的平均值±标准差为 0.27±0.08L/d,消除半衰期为 20±5d,上述数据不受患者的年龄、性别、种族、体质量和肾功能损伤等因素的影响^[12]。

Teprotumumab-trbw 主要通过蛋白水解分解代谢清除,其不受药物代谢酶的调节,预计不会直接影响小分子的肝脏、肾脏或胆道消除^[13]。基于更广泛数据的分析显

示:Teprotumumab-trbw 药代动力学在 TAO 患者中呈线性,全身清除率低,为 0.334L/d,低分布量,中心和外周分布容积分别为 3.9、4.2L,消除半衰期为 19.9d(变异系数:26.2%)。模型预测 TAO 患者中的浓度-时间曲线下面积、峰药峰浓度和谷浓度的平均值±标准差分别为 131±30.9(mg·h)/mL、643±130μg/mL 和 157±50.6μg/mL,女性患者比男性患者的稳态峰值浓度高出 15%,但具有相似的浓度-时间曲线下面积,Teprotumumab-trbw 药代动力学不受其他协变量影响^[13]。

2 Teprotumumab-trbw 治疗 TAO 的作用机制

TAO 发病机制的基础是复杂的免疫机制,而 IGF-I R 被认为是 TAO 中的第二个参与抗原^[14]。IGF-I R 是一种与 IGF-I、IGF-II 有着高度亲和力的酪氨酸激酶受体,IGF-I R 与 IGF 的结合可激活下游的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径和磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)途径进而调节细胞增殖、分化和存活^[15]。也有研究人员认为 IGF-I R 是一种功能性受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)/G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)杂交种,其能将激酶信号传导与某些 IGF-I R 介导的规范 GPCR 特征整合,另外,IGF-I R 可以作为基因转录辅助因子易位到细胞核上起作用^[16]。研究表明来源于 TAO 患者的眼眶成纤维细胞(orbital fibroblasts, OFs)、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、甲状腺细胞和眼眶脂肪组织均高度表达 IGF-I R^[17-18]。TAO 病程中,IGF-I R 信号亦可促进激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,从而促进干扰素(interferon, IFN)-γ、肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)-α 等促炎因子的释放^[14]。促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)/IGF-I R 串扰信号在 TAO 中扮演着重要角色,该信号能激活 OFs 分泌引起 TAO 患者眼球突出的透明质酸^[19]。Paik 等^[20]证明 IGF-I 可刺激 TSHR 表达和易位到质膜,增强了 TAO 患者而不是对照组 OFs 细胞表面功能性 TSHR 的表达。这说明 IGF-I/IGF-I R 可通过增强 TSHR 表达促进 TSHR/IGF-I R 串扰。因此,研究人员指出抑制 IGF-I R 过度表达的 Teprotumumab-trbw 可能会取代类固醇成为治疗 TAO 的有希望的潜在一线疗法^[21]。

Teprotumumab-trbw 具有高亲和力和特异性,可与 IGF-I R 细胞外结构域的富含半胱氨酸的区域结合。Teprotumumab-trbw 对于 TAO 的作用机制并没有完全被阐明,目前其作用机制的主要观点可被归纳为以下几点:(1)抑制免疫炎症反应:Teprotumumab-trbw 减弱了纤维细胞中主要的组织相容性复合物 II 类(MHC II)、B7 共刺激分子[CD80、CD86 和程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)]、IL-23p19、B 细胞激活因子表达和诱导并促进 IL-10 的分泌而抑制 T 细胞和 B 细胞相关的异常免疫反应,并可能间接降低循环 CD4⁺T 细胞产生的炎性因子,包括 IFN-γ 和 IL-17A 表达的水平^[22-23];(2)抑制 TSHR/IGF-I R 串扰:Teprotumumab-trbw 通过抑制 TSHR/IGF-I R 串扰来抑制 GO-OFs 产生透明质酸^[24];(3)细胞凋亡作用:Teprotumumab-trbw 可抑制所有

IGF-1R信号传导并降低 TSHR 信号传导而激活裂解的半胱天冬酶 3, Fas 相关死亡结构域 (Fas-associated death domain protein, FADD) 和半胱天冬酶 8 等细胞凋亡信号导致眶后成纤维细胞/脂肪细胞死亡^[25]; (4) 缓解甲状腺毒症: Teprotumumab-trbw 可降低纤维细胞中基础和 TSH 诱导的与甲状腺激素的合成有关的甲状腺球蛋白、碘化钠转运体、甲状腺过氧化物酶的 mRNA 水平^[23]。该过程可能减轻了由于甲状腺毒症所引起的突眼等症状。

3 Teprotumumab-trbw 治疗 TAO 的临床研究

3.1 NCT01868997 研究 NCT01868997 研究(Ⅱ期)^[26]是评价 Teprotumumab-trbw 治疗成人活动性中度至重度 TAO 患者的疗效和安全性的双掩蔽, 随机, 安慰剂对照的Ⅱ期临床试验研究, 该试验纳入活动性 TAO(疾病持续时间 ≤ 9 mo)患者 87 例, 且除口服糖皮质激素外, 患者未接受过手术或内科治疗(\leq 累积剂量为 1g 甲基强的松龙或同等剂量, 为期 6wk)。按 1:1 比例随机分为 Teprotumumab-trbw 组和安慰剂组, Teprotumumab-trbw 组患者接受标准疗程治疗, 结果显示: 在第 24wk, Teprotumumab-trbw 组中有 69% 有反应(眼球突出减少 ≥ 2 mm 且 CAS 减少 ≥ 2 分), 优于安慰剂组的 20% (调整后的优势比 8.86; $P < 0.001$), 治疗组中有 40% 的患者眼球突出减少 4mm 或更多, 明显优于安慰剂组的 0 ($P < 0.001$)。Teprotumumab-trbw 组反应迅速, 在第 6wk, Teprotumumab-trbw 组有 43% 患者有反应, 而安慰剂组中只有 4%, 组间的差异随着时间增加, 在 Graves 眼病特异性生活质量问卷 (Graves ophthalmopathy - specific quality - of - life questionnaire, GO-QOL) 外观子量表上, 治疗组出现了一致的改善, 但没有达到显著性, 最终剂量给药后 7wk 评估患者病情后并没有出现“反弹”现象。

3.2 NCT03298867 研究 NCT03298867 研究(Ⅲ期)^[27]是一项评价 Teprotumumab-trbw 治疗成人活动性 TAO 中度至重度 TAO 患者中的疗效和安全性的随机, 双掩蔽, 安慰剂对照, Ⅲ期临床实验研究。设计与Ⅱ期相似, 该试验共纳入活动性 TAO 患者 83 例。在第 24wk 时, Teprotumumab-trbw 组中有 83% 达到眼球突出减少 ≥ 2 mm, 该比例明显高于安慰剂组的 10% ($P < 0.001$)。治疗组中, 所有次要结局包括总体缓解(眼球突出减少 ≥ 2 mm 且 CAS 减少 ≥ 2 分)、CAS 为 0 或 1 分(表明无炎症或炎症轻微)、眼球突出的平均变化、复视反应(复视减少 ≥ 1 级)、GO-QOL 总体得分的平均变化得分(平均变化 ≥ 6 分被认为具有临床意义)均明显优于安慰剂组, 所有患者均为 $P \leq 0.001$ 。6 例患者在 Teprotumumab-trbw 组中被观察到眼外肌或(和)眼眶脂肪体积减少。

3.3 OPTIC-X 研究 OPTIC-X^[28]试验纳入了来源于Ⅲ期试验的安慰剂组和对初始 Teprotumumab-trbw 治疗无应答者或在 Teprotumumab-trbw 治疗后经历疾病发作的 TAO 患者(病程 $> 1.3a$, CAS ≥ 2 分), 给予所有患者标准疗程的 Teprotumumab-trbw 治疗。初次接受 Teprotumumab-trbw 治疗的 37 例患者中有 89.2% 眼球突出缓解 ≥ 2 mm, 眼球突出减少平均值 \pm 标准差为 3.5 ± 1.7 mm, 有 60.9% 表现出复视反应; CAS ≥ 1 分的患者中有 65.6% CAS 达到 0 或 1

分; 再次接受并完成标准 Teprotumumab-trbw 治疗疗程的 11 例患者中有 63.6% 眼球突出缓解 ≥ 2 mm。OPTIC-X^[28]中对初次接受 Teprotumumab-trbw 治疗的患者进行了随访, 结果显示: 第 48wk, 眼球突出缓解 ≥ 2 mm、CAS 为 0 或 1 分和复视反应的维持率分别为 90.6%、95.2% 和 85.7%。

3.4 其他研究 慢性稳定型 TAO 患者也能从 Teprotumumab-trbw 治疗中获益。回顾性研究显示: 31 例慢性稳定型 TAO 患者(病程 $> 2a$, CAS ≤ 3 分)在接受 ≥ 3 次 Teprotumumab-trbw 输注后, 90% 的研究眼眶眼球突出减少 ≥ 2 mm, 而 84% 的对侧眼眶眼球突出减少 ≥ 2 mm, 且眼眶脂肪和肌肉体积显著减少^[29]。

Kahaly 等^[30]通过分析 NCT01868997、NCT03461211 试验患者的随访数据发现, Teprotumumab-trbw 疗效耐久。在最终剂量后 7.51wk, 治疗组中综合反应(眼球突出减少 ≥ 2 mm, CAS 减少 ≥ 2 分)分别有 87% 和 67%、复视反应分别有 66% 和 69%、达到复合结局(基线时眼睑肿胀, 现在眼睑无肿胀; CAS 减少 ≥ 2 分; 眼球突出度减少 ≥ 2 mm; 眼睑开口度减少 ≥ 2 mm; 复视消失或等级改变; 或眼球活动度改善 8 度; ≥ 1 眼较基线满足上述至少两种情况, 而任意一眼的上述任何相同测量值均未恶化)分别有 92% 和 83%。随访期间, Teprotumumab-trbw 组改善的 GO-QOL 总分、视觉评分和外观评分保持不变。

荟萃分析显示: 不同治疗方式中, 与安慰剂相比, Teprotumumab-trbw 治疗活动性、中度至重度 TAO 使用 Teprotumumab-trbw 治疗效果最好, 且与静脉注射甲基强的松龙相比, Teprotumumab-trbw 可以更好地改善眼球突出, 并且可能使复视减少 1 级甚至更高^[31-32]。此外, 有病例报告指出 Teprotumumab-trbw 能治疗甲状腺眼病引发的视神经病变^[33-34]。Ugradar 等^[35]的研究表明 Teprotumumab-trbw 对非炎症性 TAO (CAS ≤ 1 分) 治疗也有效, 纳入的 4 例患者眼球突出减少平均值 \pm 标准差为 2.6 ± 1.2 mm。但这些都缺乏更多的临床依据。

4 安全性

综合Ⅱ、Ⅲ期试验数据, Teprotumumab-trbw 组不良事件和严重不良事件的发生率为 79.8% 和 8%, 安慰剂组不良事件和严重不良事件的发生率为 70.8% 和 2.3%, 常见的不良反应为肌肉痉挛 (25%)、恶心 (16.6%)、脱发 (13.1%)、腹泻 (11.9%)、皮肤干燥 (8.3%)、味觉障碍 (8.3%)、头痛 (8.3%) 等^[26-27]。OPTIC-X^[28]中 Teprotumumab-trbw 不良事件发生率为 84.3%, 常见的不良反应为肌肉痉挛 (43.1%)、脱发 (11.8%)、皮肤干燥 (11.8%)、听力障碍 (11.8%)、腹泻 (11.8%)。Kahaly 等^[30]研究分析: 与安慰剂相比, 具有突出风险差异的 Teprotumumab-trbw 不良事件包括肌肉痉挛 (18%, 95% CI 7.3~28.7), 听力损失 (10%) 和高血糖 (8%)。治疗组中大多数不良事件是 1 级或 2 级, 在患者继续接受 Teprotumumab-trbw 治疗的同时, 这些不良反应消退^[26-27]。也有研究指出 Teprotumumab-trbw 有显著的高血糖风险, 尤其是在糖尿病患者和亚裔患者中, 停药后高血糖可能持续存在^[36]。听力损失史是 Teprotumumab-trbw 相关感音

神经性听力损失的危险因素 ($P = 0.008$)^[37]。目前妊娠期或哺乳期妇女和儿童的用药安全数据不足。动物研究表明, Teprotumumab-trbw 可能导致妊娠丢失率增加, 以及胎儿外部和骨骼异常^[38]。

5 讨论

总的来说, Teprotumumab-trbw 治疗 TAO 疗效显著且耐久, 二次治疗的患者也能从中受益, 该药物的批准上市为 TAO 患者的治疗提供了新的选择和希望。但存在以下问题: (1) 临床试验样本偏少, 其安全性数据欠缺, 且缺乏更多的亚裔人治疗数据; (2) 缺乏基础的药物效应动力学试验; (3) 药物价格昂贵, 1 瓶 500mg 的 Teprotumumab-trbw 售价为 14900 美元, 体质量为 70kg 的患者 1 疗程需消耗 23 瓶, 也就是 343000 美元^[39]; (4) 缺乏与传统治疗方案相比的临床双盲随机对照试验。Teprotumumab-trbw 正在开展 NCT05002998、NCT04583735 试验, 旨在针对慢性 TAO 患者群体的随机安慰剂对照研究、评估治疗持续时间的安全性、有效性和重新治疗的必要性, 虽然可以验证其安全性, 但 Teprotumumab-trbw 的发展依旧离不开基础的药物效应动力学试验, 只有这样才能优化治疗剂量, 最大限度的保证其安全性和有效性, 同时未来也可以开展有关甲状腺眼病引发的视神经病变和非炎症性 TAO 的大型临床实验, 拓宽 Teprotumumab-trbw 的治疗领域。考虑到多方面因素, 建议 Teprotumumab-trbw 应用于反复传统治疗疗效欠佳的活动性中至重度或慢性眼球突出症状明显的 TAO 成年患者。儿童、孕妇、计划怀孕妇女、未采取有效节育措施的育龄妇女和哺乳期母亲应禁用, 既往有听力损伤史的患者和炎症性肠病的患者因慎用。另外, 专家共识认为 TAO 患者若出现 CAS<3 分, 眼睑退缩 ≥ 2 mm, 轻度或早期视神经病变, 可考虑使用 Teprotumumab-trbw 进行治疗, 但必须进行密切的临床观察^[40]。因缺乏两种及以上生物制剂治疗 TAO 的安全性及剂量等相关数据, 不建议 Teprotumumab-trbw 与利妥昔单抗等生物制剂连用。临床上使用该药时, 糖尿病患者因提前调整降糖方案, 密切关注患者血糖波动及听力损失、肌肉痉挛等症状, 若有明显不耐受, 应立即停药并专科就诊。

参考文献

- Huang YZ, Fang SJ, Li D, et al. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond)* 2019;33(2):176-182
- Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med* 2022;292(5):692-716
- Chen J, Chen G, Sun HL. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones* 2021; 20(2):279-286
- Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, et al. Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med* 2021;10(4):706
- A Safety, Tolerability and Efficacy Study of VRDN 001 in Healthy Volunteers and Persons With Thyroid Eye Disease (TED) [EB/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05176639? id = NCT05176639&draw = 2&rank = 1&load = cart>
- 恒瑞医药创新药 SHR-1314 注射液治疗甲状腺相关眼病获批临床

- [EB/OL]. <https://www.hengrui.com/media/detail-135.html>
- Smith TJ. Teprotumumab as a novel therapy for thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:610337
- Markham A. Teprotumumab: first approval. *Drugs* 2020; 80(5):509-512
- Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-G67
- Smith TJ. Challenges in orphan drug development: identification of effective therapy for thyroid-associated ophthalmopathy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2019;59:129-148
- Douglas RS, Wang Y, Dailey RA, et al. Teprotumumab in clinical practice: recommendations and considerations from the OPTIC trial investigators. *J Neuroophthalmol* 2021;41(4):461-468
- TEPEZZA Package Insert [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761143s000lbl.pdf
- Xin Y, Xu FY, Gao YY, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor-blocking antibody, in thyroid eye disease. *Clin Pharmacokinet* 2021;60(8):1029-1040
- Janssen JAMJL, Smith TJ. Lessons learned from targeting IGF-1 receptor in thyroid-associated ophthalmopathy. *Cells* 2021;10(2):383
- Hakuno F, Takahashi SI. IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2018;61(1):T69-T86
- Janssen JAMJL. New insights from IGF-1 R stimulating activity analyses: pathological considerations. *Cells* 2020;9(4):862
- Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):142-150
- Łacheta D, Miśkiewicz P, Gluszek A, et al. Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy. *Biomed Res Int* 2019;2019:7453260
- Krieger CC, Perry JD, Morgan SJ, et al. TSH/IGF-1 receptor cross-talk rapidly activates extracellular signal-regulated kinases in multiple cell types. *Endocrinology* 2017;158(10):3676-3683
- Paik JS, Kim SE, Kim JH, et al. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy. *Immunobiology* 2020; 225(2):151902
- Smith TJ. Thyroid-associated ophthalmopathy: emergence of teprotumumab as a promising medical therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(1):101383
- Fernando R, Caldera O, Smith TJ. Therapeutic IGF-1 receptor inhibition alters fibrocyte immune phenotype in thyroid-associated ophthalmopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(52):e2114244118
- Fernando R, Smith TJ. Teprotumumab divergently alters fibrocyte gene expression: implications for thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(10):e4037-e4047
- Krieger CC, Sui XL, Kahaly GJ, et al. Inhibition of TSH/IGF-1 receptor crosstalk by teprotumumab as a treatment modality of thyroid eye disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(4):e1653-e1660
- Morshed SA, Ma RS, Latif R, et al. Mechanisms in Graves eye disease: apoptosis as the end point of insulin-like growth factor 1 receptor inhibition. *Thyroid* 2022;32(4):429-439
- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376(18):1748-1761
- Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the

- treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 2020;382(4):341-352
- 28 Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, *et al.* Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment: optic-X study. *Ophthalmology* 2022;129(4):438-449
- 29 Ugradar S, Kang JL, Kossler AL, *et al.* Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye (Lond)* 2022;36(8):1553-1559
- 30 Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, *et al.* Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(6):360-372
- 31 Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, *et al.* Proptosis and diplopia response with teprotumumab and placebo vs the recommended treatment regimen with intravenous methylprednisolone in moderate to severe thyroid eye disease: a meta-analysis and matching-adjusted indirect comparison. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(4):328-335
- 32 Li HX, Yang LH, Song Y, *et al.* Comparative effectiveness of different treatment modalities for active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2022;100(6):e1189-e1198
- 33 Lopez MJ, Herring JL, Thomas C, *et al.* Visual recovery of dysthyroid optic neuropathy with teprotumumab. *J Neuroophthalmol* 2022;42(2):e491-e493
- 34 Slentz DH, Smith TJ, Kim DS, *et al.* Teprotumumab for optic neuropathy in thyroid eye disease. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(2):244-247
- 35 Ugradar S, Shi L, Wang Y, *et al.* Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. *Eye (Lond)* 2021;35(9):2607-2612
- 36 Amarikwa L, Mohamed A, Kim SH, *et al.* Teprotumumab-related hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2022[Online ahead of print]
- 37 Sears CM, Azad AD, Amarikwa L, *et al.* Hearing dysfunction after treatment with teprotumumab for thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2022;240:1-13
- 38 Teo HM, Smith TJ, Joseph SS. Efficacy and safety of teprotumumab in thyroid eye disease. *Ther Clin Risk Manag* 2021;17:1219-1230
- 39 Allen RC, Bradley EA, Fante RG, *et al.* A perspective on the current role of teprotumumab in treatment of thyroid eye disease. *Ophthalmology* 2021;128(8):1125-1128
- 40 Douglas RS, Kossler AL, Abrams J, *et al.* Expert consensus on the use of teprotumumab for the management of thyroid eye disease using a modified-Delphi approach. *J Neuroophthalmol* 2022;42(3):334-339