

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Toripalimab (LOQTORZI®)

LEO Pharma GmbH

Modul 4 A

Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	24
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	31
4.2 Methodik	36
4.2.1 Fragestellung	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	37
4.2.3 Informationsbeschaffung	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	41
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	47
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	48
4.2.5.3 Metaanalysen	61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	89

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	91
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	94
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	101
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	191
4.3.1.3.1.4	Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT	226
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	320
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Mortalität – RCT	334
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Morbidität – RCT	339
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT	389
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit – RCT	407
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	423
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	423
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	423
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	423
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	424
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	424
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	427
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	427
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	427
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	428
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	429
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	429
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	430
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	431
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	431
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	432
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	432
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	432
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	433
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	434
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	434
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	435
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	444
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	444
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	444
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	445
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	445
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	445

4.6 Referenzliste.....	447
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	453
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	456
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente	
mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	458
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	
Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	459
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	470
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	491
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen	
für die Studie JUPITER-02.....	514

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	38
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-11: Folgetherapien in der Studie JUPITER-02, ITT-Population	83
Tabelle 4-12: Endpunktbezogene Beobachtungsdauern nach Behandlungsarm in der Studie JUPITER-02, ITT-Population	87
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	94
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	97
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben	101
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	104
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Tumorsprechen: Vollständiges Ansprechen.....	107

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen: Vollständiges Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt vollständiges Ansprechen aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	111
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	112
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	114
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) ..	117
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	122
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	134
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)	147
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	149
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	152
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	171
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus).....	191
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	195

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	203
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen)	212
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. .	214
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	215
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	220
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse	226
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	230
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	236
Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	285
Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	300
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	307
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	314
Tabelle 4-53: Grenzwerte der Subgruppenanalysen	322
Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	323
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte aus Interaktionstests) je Endpunkt aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	334
Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Übelkeit und Erbrechen aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	339

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Schlafstörungen – Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	344
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Verstopfung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	350
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Diarrhö aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	356
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	359
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Gefühlsstörungen aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	362
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Sprachprobleme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	365
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Probleme beim Mundöffnen (Trismus) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	368
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Schmerzmitteleinnahme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	371
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Klebriger Speichel aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	377
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Schluckprobleme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	380
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Gewichtszunahme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	386
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Emotionale Funktion aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	389
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Kognitive Funktion aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	392
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Soziale Funktion aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	398

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Probleme mit Sozialkontakten aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	401
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Verminderte Sexualität aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	404
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	407
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	410
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	413
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	416
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	419
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	424
Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	424
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	425
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	425
Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	426
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	428
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	429
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	429
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	430
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	432
Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	433
Tabelle 4-90: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab + Chemotherapie gegenüber der zVT Placebo + Chemotherapie auf Endpunktebene – JUPITER-02	437

Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	444
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUPITER-02	471
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUPITER-02.....	492

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 4-2: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Studie JUPITER-02	82
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	98
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	99
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	105
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	115
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Fatigue des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	125
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	126
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	127
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Dyspnoe des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	128
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schlafstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	129
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Appetitverlust des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	130
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Verstopfung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	131
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Diarrhö des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	132
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	133

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Fatigue des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	137
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	138
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	139
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Dyspnoe des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	140
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schlafstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	141
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Appetitverlust des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	142
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Verstopfung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	143
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Diarrhö des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	144
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	145
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Mundtrockenheit (Xerostomie) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	156
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gefühlsstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	157
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Sprachprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	158
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Husten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	159

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Ernährungssondeneinsatz des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	160
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Krankheitsgefühl des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	161
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	162
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	163
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzmittelaufnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	164
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	165
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala klebriger Speichel des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	166
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schluckprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	167
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Zahnprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	168
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtszunahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	169
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtsabnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	170
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Mundtrockenheit (Xerostomie) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	175
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gefühlsstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	176

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Sprachprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	177
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Husten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	178
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Ernährungssondeneinsatz des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	179
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Krankheitsgefühl des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	180
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	181
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	182
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzmittelaufnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	183
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	184
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala klebriger Speichel des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	185
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schluckprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	186
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Zahnprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	187
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtszunahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	188
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtsabnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	189

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala globaler Gesundheitsstatus des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	197
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala physische Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	198
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala emotionale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	199
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Rollenfunktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	200
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala kognitive Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	201
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala soziale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	202
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala globaler Gesundheitsstatus des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	205
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala physische Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	206
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala emotionale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	207
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Rollenfunktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	208
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala kognitive Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	209

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala soziale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	210
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme in der Öffentlichkeit zu essen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	217
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	218
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den die Subskala verminderte Sexualität des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	219
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme in der Öffentlichkeit zu essen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	222
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	223
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala verminderte Sexualität des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	224
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	232
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	233
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	234
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	235
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	254
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	255

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Endokrine Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	256
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	261
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	263
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Leber- und Gallenerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	264
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	266
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Untersuchungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	269
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	274
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	275
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	277
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Psychiatrische Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	278
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	279
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	281
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	283
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Gefäßerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	284

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	292
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	293
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	294
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	295
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	297
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	298
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Gefäßerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	299
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	305
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	306
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	317
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	318
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	319
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	335

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	336
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	337
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	338
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	340
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	341
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	342
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	343
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	346
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	347
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	348
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	349

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	352
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	353
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	354
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	355
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Diarrhö (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	357
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Diarrhö (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	358
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	360
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	361
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gefühlsstörungen (EBV-Kopienzahl: < 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	363
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gefühlsstörungen (EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	364
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Sprachprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	366

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Sprachprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	367
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	369
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	370
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	373
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	374
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (EBV-Kopienzahl: < 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	375
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	376
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala klebriger Speichel (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	378
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala klebriger Speichel (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	379
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	382
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	383

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	384
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	385
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gewichtszunahme (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	387
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gewichtszunahme (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	388
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala emotionale Funktion (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	390
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala emotionale Funktion (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	391
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	394
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	395
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	396

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	397
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala soziale Funktion (EBV-Kopienzahl: < 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	399
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala soziale Funktion (EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	400
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	402
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	403
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala verminderte Sexualität (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	405
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala verminderte Sexualität (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	406
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse (Geschlecht: Männer) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	408
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse (Geschlecht: Frauen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	409
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit (ECOG-PS nach IWRS: 0) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	411
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit (ECOG-PS nach IWRS: 1) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	412

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	414
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	415
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	417
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population	418
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	420
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population.....	421
Abbildung 4-165: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie JUPITER-02.....	490

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug Antibody (Arzneimittelgerichteter Antikörper)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 19 (Coronavirus Krankheit19)
cps	Counts per Second
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organisation
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
d	Day (Tag)

Abkürzung	Bedeutung
d. h.	Das heißt
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ - C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30
EORTC QLQ - H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (Gute klinische Praxis)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
ggf.	Gegebenenfalls
HBsAG	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
IC	Immune Cell (Immunzelle)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IL-2	Interleukin 2
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (Unabhängiges Expertengremium)
irRECIST	Immune-Related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ITT	Intention-to-Treat
IWRS	Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem)
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
m ²	Quadratmeter
max.	Maximal
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min.	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analysepopulation
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma (Nasopharynxkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Periphere mononukleare Zellen)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PPS	Per Protocol Set
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTZ	Prothrombinzeit
Q3W	Alle 3 Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitsanalyseset
SD	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
StD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulin
TC	Tumor Cell (Tumorzelle)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
UICC	International Union Against Cancer
ULN	Upper Level of Normal (Oberer Grenzwert des Normbereichs)

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
vs.	Versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das vorliegende Dossier dient der Bestimmung des Zusatznutzen von Toripalimab (LOQTORZI®) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom. Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugrunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) – einer Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin – und wurde anhand randomisierter, kontrollierter Studien auf Basis der Endpunktkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ durchgeführt.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE sowie The Cochrane Library und den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt. Die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie JUPITER-02 wurde im Rahmen der Literaturrecherche als einzige bewertungsrelevante Studie identifiziert. Als Datenquelle wurde in erster Linie der Studienbericht der JUPITER-02 herangezogen, wobei die Analysen an die Anforderungen des Dossiers zur Nutzenbewertung angepasst bzw. um zusätzliche Auswertungen ergänzt wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Studien wurde anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien der Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign, Studienlänge, Ergebnisdarstellung und Sprache durchgeführt. Die Kriterien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt und begründet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Mit der Studie JUPITER-02 steht eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) für einen direkten Vergleich von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Verfügung, sodass Evidenz der Stufe Ib für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird sowohl auf Studienebene als auch für die betrachteten Endpunkte anhand der Anforderungen der Modulvorlage bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle 4-1 wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gegenüber der zVT Cisplatin und Gemcitabin bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom für die betrachteten Endpunkte der Studie JUPITER-02 aufgezeigt.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Toripalimab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^c		
Mortalität				
Gesamtüberleben ^d	68 (46,6) 64,79 [38,83; n.b.]	88 (61,5) 33,74 [26,68; 44,19]	HR: 0,62 [0,45; 0,85] 0,0027	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	57 (39,0) n.b. [38,7; n.b.]	76 (53,1) 33,7 [27,0; 44,2]	HR: 0,63 [0,45; 0,89] 0,0083	
Morbidität				
PFS ^e	63 (43,2) 21,4 [11,7; n.b.]	87 (60,8) 8,3 [7,0; 9,8]	HR: 0,52 [0,37; 0,73] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Vollständiges Ansprechen ^e	39 (26,7)	19 (13,3)	RR : 2,00 [1,22; 3,27] 0,0045	
EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)				
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.				
EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)				
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben				

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95 %-KI]		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Toripalimab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^c			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand)			Zusatznutzen nicht belegt		
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.					
EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen)					
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben					
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse ^f			Zusatznutzen nicht belegt		
Jegliche UE	146 (100) 0,03 [0,03; 0,07]	143 (100) 0,07 [0,03; 0,07]			HR: 0,98 [0,77; 1,24] 0,8626
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	131 (89,7) 0,67 [0,36; 0,82]	129 (90,2) 0,66 [0,46; 0,82]			HR: 1,02 [0,80; 1,30] 0,8424
SUE	64 (43,8) n.e. [5,45; n.b.]	62 (43,4) n.e. [4,44; n.b.]			HR: 0,99 [0,69; 1,40] 0,9418
UE, die zum Therapieabbruch führten	17 (11,6) n.e. [n.b.; n.b.]	7 (4,9) n.e. [n.b.; n.b.]			HR: 2,25 [0,92; 5,49] 0,0681
a: Mediane Ereigniszeiten sind nur für Time-To-Event-Analysen dargestellt. b: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. c: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. d: Langfristige Nachbeobachtung über 6 Jahre vom 24.06.2025 und Datenschnitt vom 18.11.2022. e: Datenschnitt vom 08.06.2021 f: Datenschnitt vom 08.05.2022 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mortalität

Unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 38 % sowie eine deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um fast 3 Jahre. Diese zusätzlichen Lebensjahre, die Toripalimab den Patienten gegenüber der alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin ermöglicht, sind insbesondere im Kontext einer Indikation, in der eine Heilung ausgeschlossen ist und die Behandlung ausschließlich palliative Ziele verfolgt, von unschätzbarem Wert: Sie schenken den Patienten und ihren Familien wertvolle Zeit für gemeinsame Erlebnisse trotz fortgeschrittener Erkrankung und in einer ansonsten begrenzten Lebensperspektive. Es ergibt sich dadurch eine bisher im Anwendungsgebiet nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Toripalimab gegenüber der zVT.

Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst die patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und vollständiges Ansprechen.

Konsistent mit der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit im Gesamtüberleben war unter der Behandlung mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt um nahezu die Hälfte reduziert und die Chance auf ein vollständiges Ansprechen im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin verdoppelt.

Dies bedeutet für die Patienten eine spürbar verlängerte Zeit ohne Krankheitsverschlechterung – ein zentraler Vorteil im klinischen Alltag. Da eine Verzögerung der Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) typischerweise mit einer Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, wird unter Toripalimab ein wesentliches therapeutisches Ziel mit unmittelbarer Relevanz für die Patienten erreicht. Für die Nutzendimension **Morbidität** ergibt sich dadurch eine erhebliche und klinisch relevante Überlegenheit von Toripalimab gegenüber der zVT. Dies begründet einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund des unter Abschnitt 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials, bedingt durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nach Entblindung der Patienten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (30.05.2020), sowie der ab Zyklus 10 deutlich gesunkenen Rücklaufquoten, kann für die patientenberichteten Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitsstatus des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 (EORTC QLC - C30) und den lebensqualitätsbezogenen Skalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35 (EORTC QLC - H&N35) nicht von validen und belastbaren Ergebnissen ausgegangen werden. Es ergibt sich in Abwesenheit valider Daten zur Ableitung

eines Zusatznutzens für die Nutzendimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen.**

Sicherheit

Die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, waren in der JUPITER-02-Studie in beiden Behandlungsarmen hoch, was auf die Toxizität der Standardchemotherapie zurückzuführen ist. Der Zusatz von Toripalimab führte jedoch zu keiner Erhöhung der Gesamtinzidenz der UE.

Die einzigen schweren UE und SUE, die unter Toripalimab häufiger auftraten, betrafen die System Organ Class nach MedDRA (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen und darunter die Preferred Terms nach MedDRA (PT) Pneumonie. Dieses Nebenwirkungsprofil ist für Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Inhibitoren bereits bekannt und in der Fachinformation von Toripalimab ausführlich beschrieben. Die Fachinformation empfiehlt eine engmaschige Überwachung und ein strukturiertes Management dieser Ereignisse. Dass keine Pneumonie zum Tod führte und unter Toripalimab keine erhöhte Rate an Therapieabbrüchen beobachtet wurde, spricht dafür, dass diese präventiven und therapeutischen Maßnahmen in der klinischen Praxis wirksam umgesetzt werden können und das Risiko beherrschbar ist. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Toripalimab im Kontext der Wirkstoffklasse als akzeptabel und klinisch gut handhabbar zu bewerten. Es ergibt sich für die Nutzendimension **Sicherheit kein Zusatznutzen.**

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Toripalimab

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) konnte durch die Behandlung mit Toripalimab in der palliativen Behandlungssituation von Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom eine nachhaltige und bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens festgestellt werden. Diese zeigt sich insbesondere in einer spürbaren Verlängerung des Überlebens um knapp 3 Jahre, die im Wesentlichen auf eine deutlich verzögerte PD und eine nachhaltige Tumorkontrolle zurückzuführen ist. Dadurch ist zu erwarten, dass die zusätzlich gewonnenen Lebensjahre deutlich weniger durch die typischen, progressionsassoziierten Symptome und Einschränkungen beeinträchtigt werden, bei einer im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin erwartungsgemäßen, bekannten und kontrollierbaren Verträglichkeit. Diese Einschätzung wird von der Bewertung der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS), ein international anerkanntes Instrument zur Bewertung des klinischen Nutzens neuer Onkologika auf Basis randomisierter Studien, unterstützt [1]. Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom mit einem Score von 4 bewertet, was einen sehr hohen klinischen Nutzen im nichtkurativen Setting bedeutet [2]. Es wird daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Toripalimab gegenüber der zVT abgeleitet.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Toripalimab (LOQTORZI®) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gegenüber der zVT bei der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem, für eine

Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom [3]. Der medizinische Nutzen von Toripalimab wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt. Die Zulassung von Toripalimab wurde am 19.09.2024 erteilt [4].

Patientenpopulation

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die folgende Population betrachtet: erwachsene Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem Nasopharynxkarzinom, die nicht für eine lokale, regionale oder kurative Behandlung geeignet sind und zuvor keine systemische Chemotherapie erhalten haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Toripalimab gemäß Fachinformation [3].

Vergleichstherapie

Die vom G-BA zugrunde gelegte zVT ist die Behandlung mit Cisplatin und Gemcitabin (siehe Modul 3A).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen aus einer RCT (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 der Verfahrensordnung [VerfO] [5]).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
1 Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (Erstlinienbehandlung)	A1	Population nicht wie in E1 definiert
2 Intervention	E2	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin in zugelassener Dosierung	A2	Intervention nicht wie in E2 definiert
3 Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Cisplatin + Gemcitabin	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT
4 Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2)	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E4
5 Studiendesign	E5	Studie im RCT-Design oder Meta-Analyse aus RCT	A5	Keine Studie im RCT-Design oder daraus abgeleitete Meta-Analyse
6 Studienlänge	E6	Keine Einschränkung	A6	–
7 Ergebnisdarstellung	E7	Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister)	A7	Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studienergebnisse (Sekundärliteratur, Review); Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder CTIS) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
8 Sprache	E8	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A8	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; CTIS: Clinical Trials Information System; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassung definierte Anwendungsgebiet von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom. Die Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) definiert die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Toripalimab im vorliegenden Anwendungsgebiet [3]. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) ist Toripalimab in der zugelassenen Darreichungsform und Dosierung [3]. Die erforderliche Vergleichstherapie (Selektionskriterium 3) beschreibt die von LEO Pharma zugrunde gelegte zVT gemäß dem Zulassungsstatus und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (detaillierte Begründung siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Um für die Nutzenbewertung von Relevanz zu sein, müssen Studien mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichten (Selektionskriterium 4; vgl. zu patientenrelevanten Endpunkten auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Um eine hinreichende Aussagekraft der Ergebnisse sicherzustellen, wurden ausschließlich RCT (Evidenzgrad 1b) oder Meta-Analysen aus RCT eingeschlossen (Selektionskriterium 5). Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen, da diese von der Zeitspanne des Überlebens und vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt sind (Selektionskriterium 6). Das Selektionskriterium 7 (Ergebnisdarstellung) beinhaltet die Einschränkung auf Studien, zu denen ausreichende Informationen verfügbar sind, um eine adäquate Bewertung und Einordnung der Ergebnisse sicherzustellen. Treffer aus anderen Studienregistern, die in einer separaten Suche identifiziert wurden, wurden nicht berücksichtigt – auch dann nicht, wenn sie zusätzlich in der Cochrane Library aufgeführt sind. Das Selektionskriterium 8 (Sprache) betrifft die Einschränkung auf Quellen, die in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Toripalimab wurde am 13.11.2025 in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions“) und The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchgeführt. Die Suche wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt, welche in Anhang 4-A detailliert dokumentiert ist. In MEDLINE wurde die Suche mittels eines validierten Suchfilters auf RCT eingeschränkt. Die Suchstrategie wurde weder zeitlich noch sprachlich eingeschränkt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach Studien mit Toripalimab in Studienregistern wurde am 15.10.2025 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Recherchestrategie wurde weder zeitlich, sprachlich noch anhand des Status der Studie eingeschränkt. Eine detaillierte Dokumentation der Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS befindet sich in Anhang 4-B.

Weiterhin wurde in den Studienergebnisdatenbanken der EMA (Clinical Data) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu den in der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern identifizierten, für die Nutzenbewertung relevanten Studien, gesucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Studienidentifikationsnummern verwendet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Internetseite des G-BA wurde am 17.10.2025 nach der Intervention („Toripalimab“) und den anderweitig identifizierten, für die Nutzenbewertung relevanten Studien durchsucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Studienidentifikationsnummern verwendet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die Literatursuche ermittelten Treffer wurden nach der Entfernung von Duplikaten auf Basis der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 festgelegten Kriterien unabhängig voneinander von 2 Personen gesichtet und zunächst basierend auf Titel und Abstract bewertet. Die Sichtung des Volltextes erfolgte in Fällen, in denen durch den Titel/Abstract kein eindeutiger Ein- oder Ausschluss festgelegt werden konnte. Abweichende Einschätzungen zwischen den prüfenden Personen wurden diskutiert und konsentiert, wobei jeweils die festgelegten Kriterien die Grundlage zur Entscheidungsfindung darstellten.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern wurde analog unabhängig voneinander von 2 Personen gesichtet und auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Einschlusskriterien bewertet. Hierfür wurden alle in den einzelnen Studienregistern hinterlegten Informationen berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die eingeschlossene, relevante Studie wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft anhand der zur Verfügung stehenden Informationen (Studienberichte und Publikationen) bewertet.

Den obenstehenden Vorgaben entsprechend wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene analysiert, wobei die zugrunde liegenden Bewertungsbögen in Anhang 4-F gelistet sind.

Die Ergebnisse wurden auf Studien- bzw. Endpunktebene an den entsprechenden Stellen tabellarisch nach Vorlage zusammengefasst und mit einer Gesamtwertung „hoch“ oder „niedrig“ versehen, wobei die obenstehende Definition zur Einstufung des Verzerrungspotentials herangezogen wurde.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Toripalimab gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie JUPITER-02 erfolgte anhand der Empfehlungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 (Items 2b bis 14). Das CONSORT-Statement enthält Angaben zur Methodik (Studienhypothesen, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Endpunkte, Gruppenzuteilung, Verblindung und statistische Methodik) und zum Patientenfluss.

Eine detaillierte Beschreibung inklusive eines Flow-Charts, das den Patientenfluss veranschaulicht, befindet sich in Abbildung 4-164.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Toripalimab im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt die Studie JUPITER-02 vor (vgl. Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Beschreibung der Studienpopulationen erfolgt auf Basis der erfassten Patientencharakteristika zu Baseline. Diese umfassen demografische und krankheitsspezifische Informationen:

- Demographische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Abstammung
 - Ethnie
 - Größe
 - Gewicht
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Baseline
 - Krankheitsstadium zu Baseline
 - Metastatische Organe zu Baseline
 - Zigarettenkonsum
 - Alkoholkonsum

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

In Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA (§ 3 Absatz 1 und 2 im 5. Kapitel der VerfO) werden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Toripalimab dargestellt. Als patientenrelevant gelten Endpunkte, die abbilden, wie sich ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder wie lange er lebt [6].

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - PFS
 - Tumoransprechen
 - Vollständiges Ansprechen
 - Ergänzende Darstellung
 - Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)
 - Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR)
 - Symptomatik
 - Ermittelt anhand der nachfolgenden Skalen des EORTC QLQ - C30: Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten
 - Ermittelt anhand der nachfolgenden Skalen des EORTC QLQ - H&N35: Mundtrockenheit (Xerostomie), Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Ernährungssondeneinsatz, Krankheitsgefühl, Nahrungsergänzungsmittelaufnahme, Probleme beim Mundöffnen (Trismus), Schmerzmittelaufnahme, Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme, Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Ermittelt anhand der nachfolgenden Skalen des EORTC QLQ - C30: globaler Gesundheitsstatus, physische Funktion, emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

- Ermittelt anhand der nachfolgenden Skalen des EORTC QLQ - H&N35: Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten, verminderte Sexualität

- **Sicherheit**

- UE

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie JUPITER-02 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.

Alle Details zur Auswertung des Gesamtüberlebens in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-15.

Validität

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberlebens beruht auf der eindeutigen, operationalisierbaren und objektiven Definition. Das zugrunde liegende Ereignis – der Tod des Patienten – lässt sich eindeutig feststellen und unterliegt keiner subjektiven Beurteilung durch die datenerhebende und auswertende Person. In diesem Sinne gilt das Gesamtüberleben als maßgebliches Kriterium für den Nachweis eines klinischen Nutzens [7, 8].

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA in der Onkologie als einer der vorrangig zu berücksichtigenden Endpunkte genannt, da es die ultimative Zielgröße für die Wirksamkeit einer Therapie darstellt [5, 6]. Ein verlängertes Gesamtüberleben ist zweifellos ein klarer und direkter Nutzen für die Patienten, was das Gesamtüberleben zu einem patientenrelevanten Endpunkt macht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Operationalisierung

Der Endpunkt PFS ist ein zeitbasierter, kombinierter Endpunkt und wurde in der Studie JUPITER-02 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer PD oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat). Das PFS wurde alle 6 Wochen (± 7 Tage) für 12 Monate nach Zyklus 1, Tag 1 (± 3 Tage) und danach alle 9 Wochen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) beurteilt. Für den jeweiligen Patienten wurde während der gesamten Studie dasselbe radiografische Verfahren verwendet. Die PD wurde vom Prüfarzt gemäß den Kriterien für die Bewertung des

Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) in der Version (v) 1.1 bewertet und dann zur zentralen Überprüfung an ein unabhängiges Expertengremium (Independent Review Committee, IRC) übermittelt. Gemäß RECIST v1.1 entspricht eine PD einer mindestens 20 %-igen Zunahme der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsion, wobei die kleinste Summe während der Studie als Referenz genommen wird, inkl. die Baseline-Messung. Zusätzlich zur relativen Zunahme von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen. Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wird ebenfalls als Progression betrachtet [9].

Alle Details zur Auswertung des PFS in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-18.

Validität

In der klinischen Onkologie gilt das PFS als ein validierter und häufig verwendeter Endpunkt, der insbesondere in Zulassungsstudien als Indikator für die Wirksamkeit neuer onkologischer Therapien herangezogen wird [9]. Da das PFS in der Regel früher erreicht wird als das Gesamtüberleben und nicht durch nachfolgende Therapielinien beeinflusst wird [8], hat sich das PFS als zentraler Wirksamkeitsendpunkt in klinischen Studien etabliert. Diese Vorgehensweise wird sowohl von der EMA als auch von der ESMO im Rahmen der MCBS anerkannt [1, 10]. Zudem berücksichtigen weitere Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften das PFS bei der Zulassung und Bewertung von onkologischen Arzneimitteln [11–13].

Die PD wurde zuverlässig mittels CT oder MRT erfasst und anhand standardisierter Kriterien gemäß RECIST v1.1 bewertet. Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC. CT und MRT gelten derzeit als die präzisesten, zuverlässigsten und am besten reproduzierbaren bildgebenden Verfahren zur Tumormessung. In diesem Kontext stellt RECIST v1.1 ein anerkanntes und empfohlenes Instrument zur objektiven Bewertung des Ansprechens solider Tumoren dar [14]. Es besteht hierdurch eine hohe Validität für die Bestimmung des Endpunkts PFS bei Nasopharynxkarzinom.

Patientenrelevanz

Gemäß der Leitlinie zur klinischen Bewertung von onkologischen Arzneimitteln der EMA stellt die Verlängerung des PFS ein eigenständiges relevantes Kriterium für den Patientennutzen dar; vorausgesetzt, dass das Ausmaß des Behandlungserfolgs die Toxizitäts- und Verträglichkeitsprobleme übersteigt [10]. Die Grundlage für die Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt durch die EMA begründet sich unter anderem auf einer Stellungnahme der wissenschaftlichen Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Onkologie des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), die das PFS per se als klinisch relevanten Endpunkt darstellt. Auf nationaler Ebene, wird das PFS vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) explizit als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [15].

Die Verhinderung oder Verzögerung einer PD ist für die Patienten bedeutsam, da es eine Verlängerung der symptomfreien Zeit bzw. der Zeit ohne progressionsbedingte Symptomverschlechterung bedeutet. Die Verlängerung des PFS stellt ein zentrales therapeutisches Ziel in der Onkologie dar, bei der der Erhalt bzw. die Optimierung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine zentrale Rolle in den patientenzentrierten Therapieplanung einnimmt [16, 17]. Patienten mit Krebserkrankungen sind häufig erheblichen psychischen Belastungen ausgesetzt, wie Depressionen oder Angst vor PD und Tod [18]. In diesem Kontext kommt dem PFS auch hinsichtlich der psychischen Stabilität eine besondere Bedeutung zu.

Zusammenfassend stellt das PFS einen wichtigen, klinisch und patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Nasopharynxkarzinoms dar, da die Verzögerung der PD mit einer Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht und somit ein zentrales therapeutisches Ziel mit unmittelbarer Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten ist [19]. Der Endpunkt ist sowohl von internationalen Zulassungsbehörden (EMA und Food and Drug Administration [FDA]) als auch bei nationalen und internationalen Fachgesellschaften anerkannt [13, 20].

Tumoransprechen (vollständiges Ansprechen, objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens)

Die Endpunkte ORR, DCR und DoR werden ergänzend zu dem Endpunkt vollständiges Ansprechen dargestellt. Ihre Validität und Patientenrelevanz werden daher im Folgenden nicht diskutiert.

Operationalisierung

In der Studie JUPITER-02 wurden Tumorbewertungen zu Baseline, alle 6 Wochen (± 7 Tage) für 12 Monate nach Zyklus 1, Tag 1 (± 3 Tage) und danach alle 9 Wochen mittels CT oder MRT durchgeführt.

Zu Baseline wurden Ziel- und Nicht-Zielläsionen wie folgt definiert und erfasst:

- Alle messbaren Läsionen – bis zu 2 Läsionen pro Organ, insgesamt maximal 5 Läsionen –, die alle betroffenen Organe repräsentieren, werden als Zielläsionen ausgewählt und zu Baseline dokumentiert und vermessen.
- Die Auswahl der Zielläsionen sollte auf Größe (Läsionen mit dem längsten Durchmesser) und Eignung basieren, sodass sie bildgebend oder klinisch genau und wiederholt messbar sind.
- Es wird die Summe des längsten Durchmessers aller Zielläsionen berechnet und als längster Durchmesser zu Baseline dokumentiert. Dieser Wert dient als Referenzwert zur Beurteilung des objektiven Tumoransprechens.
- Alle anderen Läsionen (oder Krankheitsherde), die nicht als Zielläsionen ausgewählt wurden, gelten als Nicht-Zielläsionen und werden ebenfalls dokumentiert. Diese Läsionen müssen nicht gemessen werden, aber ihr Vorhandensein oder Fehlen muss während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums dokumentiert werden.

Die anschließende Beurteilung des Ansprechens wurde vom Prüfarzt oder IRC gemäß den RECIST v1.1 Kriterien bewertet. Die möglichen Beurteilungen lauten wie folgt:

- Zielläsionen:
 - Vollständiges Ansprechen: Vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen
 - Partielles Ansprechen (Partial Response, PR): Mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline
 - Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD): Es liegt weder eine ausreichende Tumorverkleinerung vor, um die Kriterien für ein PR zu erfüllen, noch eine ausreichende Zunahme der Tumorlast, um als PD eingestuft zu werden, wobei als Referenz die während der Studie kleinste gemessene Gesamtsumme des Läsionsdurchmessers herangezogen wird.
 - PD: Mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen im Vergleich zum kleinsten Wert während der Studie gemessenen Gesamtsumme (einschließlich des Werts zu Baseline, sofern dieser der kleinste Wert ist). Zudem muss ein absoluter Anstieg von mindestens 5 mm vorliegen. Auch das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wird als PD gewertet.
- Nicht-Zielläsionen:
 - Vollständiges Ansprechen: Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarkerwerte. Alle Lymphknoten müssen eine unauffällige Größe aufweisen (Kurze Achse < 10 mm).
 - Kein vollständiges Ansprechen / SD: Vorhandensein von mindestens einer Nicht-Zielläsion und/oder anhaltend erhöhte Tumormarkerwerte über dem Normbereich
 - PD: Auftreten von mindestens einer neuen Läsion und/oder eindeutige Progression bestehender Nicht-Zielläsionen. Die Einschätzung des behandelnden Prüfarztes sollte hierbei berücksichtigt werden und der Progressionsstatus zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt werden.
- Neue Läsionen: Das Auftreten neuer Läsionen wird immer als PD gewertet.

Das vollständige Ansprechen ist definiert als vollständiges Verschwinden aller Ziel- und Nicht-Zielläsionen.

Eine ORR ist definiert als Anteil an Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen oder PR, bewertet durch den Prüfarzt oder das IRC gemäß RECIST v1.1.

Die DCR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder PR als bestes Ansprechen oder eine SD, die für 6 Wochen aufrechterhalten wurde, bewertet durch den Prüfarzt oder das IRC gemäß RECIST v1.1.

Die DoR wurde bei Patienten ausgewertet, die eine ORR aufwiesen, bewertet durch den Prüfarzt oder das IRC gemäß RECIST v1.1. Die DoR wurde definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines vollständigen Ansprechens oder PR (je nachdem, welcher Status zuerst dokumentiert wurde) bis zum Zeitpunkt, an dem die PD oder der Tod dokumentiert wurde (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Definition der PD nach RECIST v1.1 ist bei der Operationalisierung des Endpunktes PFS gegeben.

Alle Details zu den Auswertungen des Tumoransprechens in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-21.

Validität

Das vollständige Ansprechen ist ein objektiver Endpunkt, der zuverlässig mittels CT oder MRT und standardisierter Kriterien durch RECIST v1.1 gemessen wurde und unabhängig vom IRC beurteilt wurde. CT und MRT gelten derzeit als die präzisesten, zuverlässigsten und am besten reproduzierbaren bildgebenden Verfahren zur Tumormessung. In diesem Kontext stellt RECIST v1.1 ein anerkanntes und empfohlenes Instrument zur objektiven Bewertung des Ansprechens solider Tumoren dar [14]. Es besteht dadurch eine hohe Validität für die Bestimmung der Endpunkte des vollständigen Ansprechens bei Nasopharynxkarzinom.

Patientenrelevanz

Regulatorische Behörden benennen das Tumoransprechen als zentrale Zielgröße in klinischen Studien in der Onkologie [10, 21].

Darüber hinaus zeigt eine retrospektive Kohortenstudie an 92 Patienten mit Nasopharynxkarzinom, dass ein radiologisch vollständiges Ansprechen nach der Erstlinienbehandlung ein unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben ist. Der Zusammenhang war statistisch hoch signifikant (Hazard Ratio [HR] = 0,13 [0,045; 0,36], $p < 0,001$), was einen offensichtlichen Überlebensvorteil bei Patienten mit vollständigem Ansprechen zeigt [22]. Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, haben somit eine bessere Prognose und längere Zeiträume ohne PD.

Zusätzlich sollten die psychologischen Vorteile eines vollständigen Ansprechens für Patienten in der Onkologie berücksichtigt werden: Das Wissen, dass ihre Krankheit vollständig auf die Behandlung angesprochen hat, kann eine erhebliche psychologische Erleichterung bieten, wodurch die mentale Gesundheit verbessert werden kann, was einen wichtigen Aspekt in der Patientenversorgung darstellt.

Symptomatik

EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ - C30 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung von Symptomen und der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Der EORTC QLQ - C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.

Die Erhebung der Morbidität erfolgt anhand von 3 Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie 6 Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, Verstopfung, finanzielle Schwierigkeiten) [23, 24].

Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Zur Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100 standardisiert. Bei den Symptomskalen steht ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens [23, 24].

In der Studie JUPITER-02 wurde der EORTC QLQ - C30 an Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Der Fragebogen wurde bei Bedarf in die jeweilige Landessprache übersetzt. Um die Validität des Instruments sicherzustellen, wurde der Fragebogen vom Patienten ausgefüllt, bevor andere, nicht patientenberichtete Erhebungen oder die Verabreichung der Studienbehandlung erfolgten.

Alle Details zu den Auswertungen der Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 zur Erhebung der Morbidität in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-27.

Validität

Der EORTC QLQ - C30 ist ein international etabliertes Instrument, mit der die Schwere der Symptomatik und die Lebensqualität von Krebspatienten bewertet werden kann. Der Fragebogen weist eine hohe Reliabilität auf und seine Validität wurde für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt [23, 25]. Der EORTC QLC-C30 wurde auch in Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens von Wirkstoffen zur Anwendung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, zu dem der Nasopharynxkarzinom gehört, sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [26–28].

Patientenrelevanz

Der Endpunkt EORTC QLQ - C30 erfasst systematisch die subjektive Wahrnehmung des Empfindens von Patienten mit onkologischen Erkrankungen und ermöglicht eine patientenzentrierte Bewertung der Wirkung therapeutischer Maßnahmen auf tumorbedingte Symptome. Der EORTC QLQ - C30 ist somit patientenrelevant.

EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ - H&N35 ist ein Fragebogen zur Messung von erkrankungsspezifischen Symptomen und der Lebensqualität bei Patienten mit Kopf- und Halskrebserkrankungen. Der Fragebogen besteht aus 35 Fragen, wobei jeweils die Beschwerdesymptomatik der vorangehenden Woche bewertet wird. Davon werden 30 symptombezogene Fragen mit Punktwerten von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = viel bewertet. Dazu sind 5 Fragen zu Schmerzen, zusätzlicher Ernährung und Gewicht, die auf einer dichotomen Skala von 0 = nein und 1 = ja bewertet werden.

Aus diesen 35 Fragen werden 7 symptombezogene Skalen herangezogen, die sich auf Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Schmerzen, Schluckprobleme, das öffentliche und soziale Umfeld sowie die Sexualität beziehen und sich aus mehreren Fragen zusammensetzen. Weitere 11 symptombezogene Skalen bestehen aus Einzelfragen zu Zahnproblemen, Problemen beim Mundöffnen (Trismus), Mundtrockenheit, klebrigem Speichel, Husten, Krankheitsgefühl, Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelaufnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme. Zur Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100 standardisiert. Dabei bedeuten höhere Werte auf der Skala eine Verschlechterung der Symptome [24].

Zur Erhebung der Morbidität umfasst der EORTC QLQ - H&N35 15 Skalen: Mundtrockenheit (Xerostomie), Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Ernährungssondeneinsatz, Krankheitsgefühl, Nahrungsergänzungsmittelaufnahme, Probleme beim Mundöffnen (Trismus), Schmerzmitteleinnahme, Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme, Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme.

In der Studie JUPITER-02 wurde der EORTC QLQ - H&N35 an Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Der Fragebogen wurde bei Bedarf in die jeweilige Landessprache übersetzt. Um die Validität des Instruments sicherzustellen, wurde der Fragebogen vom Patienten ausgefüllt, bevor andere, nicht patientenberichtete Erhebungen oder die Verabreichung der Studienbehandlung erfolgten.

Alle Details zu den Auswertungen des EORTC QLQ - H&N35 zur Erhebung der Morbidität in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-32.

Validität

Der EORTC QLQ - H&N35 ist ein patientenberichtetes, erkrankungsspezifisches international etabliertes Instrument, mit dem die Schwere der Symptomatik und die Lebensqualität von Patienten mit Kopf- und Halstumoren ermittelt wird. Nasopharynxkarzinome gehören zu den Hals-Nasen-Ohren-Tumoren, die wiederum in die große Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren fallen [26].

Der EORTC QLQ - H&N35 stellt eine Ergänzung des EORTC QLQ - C30 dar, der sich auf die relevanten körperlichen, emotionalen und sozialen Probleme der Patienten mit Kopf- und Halstumoren fokussiert. Seine Reliabilität und Validität wurden in mehreren Ländern getestet und geprüft [29–31].

Patientenrelevanz

Der Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 ermöglicht eine direkte Erfassung des subjektiven Empfindens von Patienten mit Kopf- und Halstumoren, zu denen Nasopharynxkarzinome gehören. Dadurch kann die therapeutische Veränderung tumorbedingter Symptome quantifiziert werden, was eindeutig als patientenrelevant einzustufen ist. Die Patientenrelevanz des EORTC QLQ - H&N35 bei Patienten mit Kopf- und Hals Krebserkrankungen wurde in Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA und IQWiG bereits anerkannt [27, 28].

Lebensqualität

Die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des allgemeinen Gesundheitszustands und Funktionsskalen des EORTC QLQ - C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ - H&N35 bestimmt. Die detaillierte Darstellung der Validität und Patientenrelevanz der beiden Fragebögen erfolgt in den entsprechenden zu den Symptomskalen im Kontext der Morbidität, sodass an dieser Stelle auf eine Wiederholung verzichtet wird.

EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ - C30 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung von Symptomen und der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthält der EORTC QLQ - C30 5 Multi-Item-Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitsstatus [23].

Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet. Die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus umfassen eine Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet. Zur Auswertung wurden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100 standardisiert. Bei den Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitsstatus steht ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt für eine Verbesserung und ein niedrigerer Punktwert für eine Verschlechterung des Patientenempfindens [23, 24].

In der Studie JUPITER-02 wurde der EORTC QLQ - C30 an Tag 1 (± 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Der Fragebogen wurde bei Bedarf in die jeweilige Landessprache übersetzt. Um die Validität des Instruments sicherzustellen, wurde der Fragebogen vom Patienten ausgefüllt, bevor andere, nicht patientenberichtete Erhebungen oder die Verabreichung der Studienbehandlung erfolgten.

Alle Details zu den Auswertungen der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ - C30 zur Erhebung der Lebensqualität in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-37.

EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ - H&N35 ist ein Fragebogen zur Messung von erkrankungsspezifischen Symptomen und der Lebensqualität bei Patienten mit Kopf- und Halskrebserkrankungen. Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der EORTC QLQ - H&N35 3 Multi-Item-Skalen (Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten, verminderte Sexualität) [32]. Die Fragen werden mit Punktwerten von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = viel bewertet. Zur Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100 standardisiert. Dabei bedeuten höhere Werte gegenüber dem Vergleichszeitpunkt eine Verschlechterung des Patientenempfindens [24, 31].

In der Studie JUPITER-02 wurde der EORTC QLQ - H&N35 an Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Der Fragebogen wurde bei Bedarf in die jeweilige Landessprache übersetzt. Um die Validität des Instruments sicherzustellen, wurde der Fragebogen vom Patienten ausgefüllt, bevor andere, nicht patientenberichtete Erhebungen oder die Verabreichung der Studienbehandlung erfolgten.

Alle Details zu den Auswertungen des EORTC QLQ - H&N35 zur Erhebung der Lebensqualität in diesem Dossier finden sich in Tabelle 4-41.

Sicherheit

Operationalisierung

Die Definition eines UE in der Studie JUPITER-02 umfasst jedes unerwünschte Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Daher umfassen UE jegliche ungünstige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormale Laborparameter), Symptome oder jede Erkrankungen, die im Studienzeitraum auftraten.

Alle UE, einschließlich neu auftretende UE sowie Verschlechterungen von UE, die zu Baseline bereits vorhanden waren, wurden ab der 1. Dosis der Studienbehandlung bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung erfasst. Die Daten wurden gemäß internationaler Standards erhoben und anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in der Version 23.0 dokumentiert.

Für die Beurteilung des Schweregrads der UE wurde der Standard National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) herangezogen [33]. Der im elektronischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF) dokumentierte höchste Schweregrad wurde übernommen. Fehlende Angaben zum Schweregrad wurden nicht ersetzt.

Die folgende Bewertungsskala wurde verwendet, um den Schweregrad der UE zu beurteilen, die nicht spezifisch im NCI CTCAE aufgeführt sind:

- Leicht: asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention erforderlich
- Mittelschwer: minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention erforderlich; Einschränkung altersgerechter instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens
- Schwer: medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich
- Tod im Zusammenhang mit dem UE

Die UE wurden für alle randomisierten Patienten dargestellt, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitsanalyseset, SAS). Alle Ereignisse vom Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation (Tag 1) bis 60 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation wurden als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) erfasst. Die Definition der TEAE umfasste jedes UE, das zu Baseline noch nicht vorhanden war oder während der Behandlungsphase mit einer Verschlechterung von bereits bestehenden Beschwerden assoziiert war.

Als SUE wurden alle UE berücksichtigt, die

- tödlich verliefen
- lebensbedrohlich waren
- einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes führten
- zu anhaltenden oder bedeutsamen Behinderungen führten
- angeborene Anomalien/Geburtsfehler nach sich zogen, oder
- vom Prüfarzt als signifikantes medizinisches UE eingestuft wurde, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich oder tödlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt oder Behinderung verursachten, aber Patienten diesen Risiken aussetzten oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention entsprechender Ereignisse nötig machten.

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden im Dossier berücksichtigt:

- UE Gesamtraten:
 - Jegliche UE
 - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung)

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten durchgeführt, bei der Ereignisse ausgeschlossen wurden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Fortschreiten der Grunderkrankung zuzuordnen sind.

Zusätzlich wurden UE, die mit einer gewissen Häufigkeit auftraten, im Dossier nach SOC und PT berücksichtigt:

- UE nach SOC und PT:
 - Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung)
- UE von besonderem Interesse (UESI), die a priori definiert wurden, und nach ihrem Schweregrad dargestellt wurden (jegliche UE, schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3], SUE):
 - Verdacht auf immunbedingte Myokarditis: eine Erhöhung der Myokardenzyme in Verbindung mit Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) oder klinischen Symptomen
 - Abnormale Leberfunktion, die die Kriterien des Hy's Law erfüllt: erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) ($> 3 \times$ des oberen Grenzwerts des Normbereichs [Upper Level of Normal, ULN]) in Kombination mit einem erhöhtem Gesamtbilirubin ($> 2 \times$ ULN) oder klinischem Ikterus in Abwesenheit von Cholestase oder anderen Ursachen der Hyperbilirubinämie [21].

Patientenrelevanz

Das Erfassen von UE und des Sicherheitsprofils der Studienmedikation ist ein wesentlicher Bestandteil klinischer Studien und durch verbindliche internationale Standards geregelt. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen stellt gemäß AM-NutzenV einen patientenrelevanten Aspekt dar, weshalb verschiedene Operationalisierungen, insbesondere SUE, schwere UE sowie UE, die zu Therapieabbrüchen führen, als patientenrelevant einzuschätzen sind [34, 35].

Validität

Zur Sicherstellung der Patientensicherheit überprüfte das IRC gemäß den Vorgaben der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP), die von dem Prüfarzt erfassten UE. Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation internationalen Standards wie MedDRA und NCI CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts UE sichergestellt.

Statistische Methodik

Die Auswertungen der Endpunkte der Nutzendimensionen der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität im vorliegenden Dossier basieren auf der Intention-to-Treat (ITT)-Population, die alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden.

Die Endpunkte der Nutzendimension der Sicherheit basieren auf dem SAS, die alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben.

Analysen mit binären Messwerten

Binäre Analysen wurden zur Auswertung von Responder-Daten (Anteil an Patienten, die die Response-Kriterium erfüllen). Dies betrifft die Endpunkte zum Tumoransprechen (Vollständiges Ansprechen, ORR, DCR, DoR).

Binäre Analyse wurden mithilfe eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt. Hierzu erfolgte eine Adjustierung nach der Behandlungsgruppe und – gemäß dem Statistischen Analyseplan (SAP) – nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der Behandlungseffekt wurde durch das relative Risiko (RR), dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie dem 2-seitigem p-Wert dargestellt. Zusätzlich wurden das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %-KI und dem 2-seitigem p-Wert dargestellt.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen wurden im vorliegenden Dossier für die Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis des Gesamtüberlebens, PFS, DoR und UE sowie des Eintretens einer Verschlechterung bei patientenberichteten Symptom- und Funktionsskalen (EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - H&N35) herangezogen.

Ereigniszeitanalysen wurden mithilfe des Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodells adjustiert nach der Behandlungsgruppe und – gemäß dem SAP – nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde das HR aus dem Regressionsmodell herangezogen und die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Studienarm berichtet. Der zugehörige p-Wert wurde mittels des Log-Rank-Tests bestimmt, stratifiziert nach den Baseline-Werten des ECOG-PS (0 oder 1) und des Krankheitsstadiums (rezidivierend oder metastasiert).

Als grafische Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen. Im Modul 4 werden die Kaplan-Meier-Kurven des letzten verfügbaren Datenschnitts für den jeweiligen Endpunkt dargestellt.

Analysen mit stetigen Messwerten

Im vorliegenden Dossier wurden stetige Analysen für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline bei patientenberichteten Symptom- und Funktionsskalen herangezogen.

Stetige Analysen wurden mithilfe des Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) durchgeführt. Hierzu erfolgt eine Adjustierung nach der Behandlungsgruppe und – gemäß dem SAP – nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) sowie den Baseline-Werten des jeweiligen Endpunkts und dem Auswertungszeitpunkt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird in Form von Hedges'g berichtet. Ein beobachteter Effekt wurde als klinisch relevant eingestuft, wenn das 95 %-KI des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2 lag.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode

mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es liegt nur eine RCT vor. Aus diesem Grund wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Responder-Analysen wurden für die Endpunkte der patientenberichteten Symptom- und Funktionsskalen (EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - H&N35) stetige Analysen durchgeführt und dargestellt.

Es wurde auch eine Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse durchgeführt, bei der Ereignisse ausgeschlossen wurden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Fortschreiten der Grunderkrankung zuzuordnen sind.

Supportive Analysen

Des Weiteren werden supportive Analysen dargestellt, um die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Toripalimab zusätzlich zu stärken. Zur Ergänzung des Endpunkts vollständiges Ansprechen werden die Endpunkte ORR, DCR und DoR herangezogen, um zusätzliche, klinisch relevante Informationen zum Tumoransprechen bereitzustellen. Die Auswertungen sind entsprechend in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von Effektmodifikatoren. Die Auswertung erfolgte mittels Interaktionstest. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist [6]. In diesem Fall kann eine Effektmodifikation vorliegen.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 finden sich die Ergebnisse der durchgeführten Interaktionstests der Hauptanalyse aller Endpunkte. Bei einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ werden die Ergebnisse getrennt für die jeweilige Subgruppen in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Für die Studie JUPITER-02 wurden für die Subgruppenanalysen folgende Merkmale betrachtet, die alle a-priori geplant und in den Studienprotokollen für den primären und die sekundären Endpunkte festgelegt waren:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- ECOG-PS (Stratifizierungsfaktor)
- Krankheitsstadium (Stratifizierungsfaktor)
- Epstein-Barr-Virus (EBV)-Kopienzahl
- Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status

Subgruppenanalysen werden gemäß Anlage II.6 der VerfO zu Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium dargestellt. Eine Analyse nach Region entfällt, da die Studie JUPITER-02 ausschließlich in Asien (China, Taiwan und Singapur) durchgeführt wurde. Eine Analyse nach Ethnie entfällt ebenfalls, da alle Patienten asiatischer Herkunft (chinesisch) waren.

Die Subgruppenanalysen wurden für alle Hauptanalysen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung relevant sind, und erfolgten analog zur Methodik, die unter Abschnitt 4.2.5.2.2 beschrieben ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
JUPITER-02 (JS001-015-III-NPC)	Ja (pivotal)	Ja	Abgeschlossen	10/2018 – 10/2022	1. Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin 2. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin
RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 15.10.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext

gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

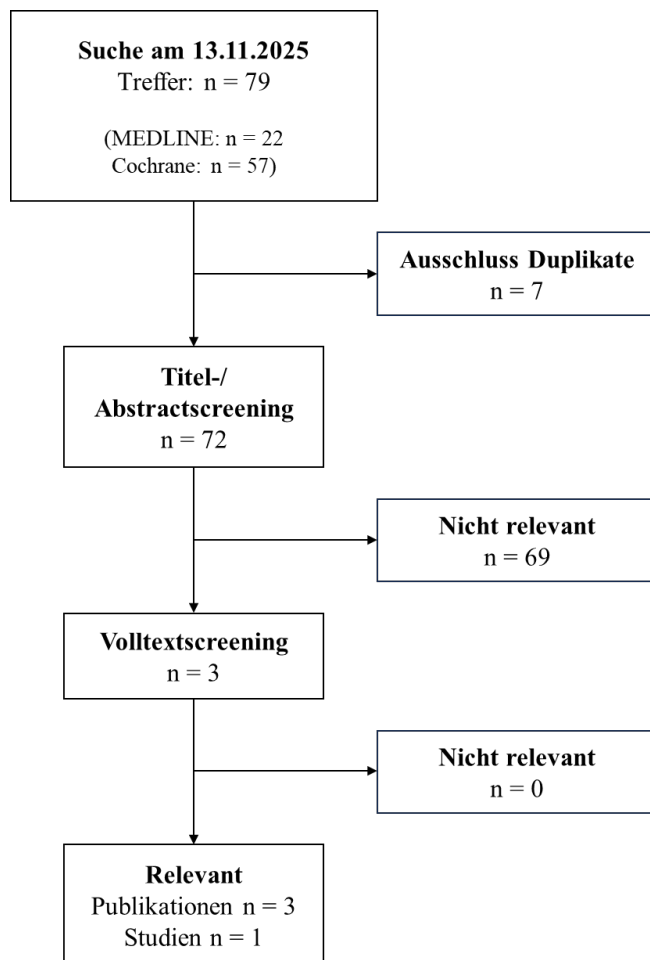


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche am 13.11.2025 mit den im Anhang 4-A beschriebenen Suchstrategien ergab insgesamt 79 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und der Cochrane Library. Nach Identifikation und Entfernen von 7 Dubletten wurden 72 Publikationen geprüft.

Es wurden 69 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Somit verblieben 3 Publikationen, die im Volltext gesichtet und eingeschlossen wurden. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien konnten somit 3 relevante Publikationen zur Studie JUPITER-02 [36–38] identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregis- ters/der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Stu- dien des pharmazeu- tischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
JUPITER-02 (JS001-015- III-NPC)	NCT03581786 [39]	Ja	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 15.10.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Information: 17.10.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
JUPITER-02 (JS001-015-III-NPC)	Ja	Ja	Nein	Ja [40]	Ja [39]	Ja [36–38]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
JUPITER-02	Randomisiert, doppelblind, 2-armig, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkar- zinom	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 146) Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 143)	Screeningphase: 28 Tage Chemotherapie- Phase: 6 Zyklen á 3 Wochen Post- Chemotherapie- Phase: Bis zu 2 Jahre Nachbeobachtung: Mediane Nach- beobachtungsdauer 36,04 Monate Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 30.05.2020 (geplante Interimsanalyse). 2. Datenschnitt: 08.06.2021 (zusätzliche PFS- Analyse zum Zeit- punkt der vordefi- nierten endgültigen Analyse; 2. OS- Interimsanalyse; aktualisierte Sicher- heitsanalyse; ungeplant)	Studienzentren: Asien (China, Taiwan und Singapore) Studienzeitraum: Studienaufnahme: 18.10.2018 (1. schriftliche Einwilligung) Studienende: 18.11.2022 (letzte Visite des letzten Patienten)	Primärer Endpunkt: • PFS Patientenrelevante sekundäre und weitere Endpunkte: • Gesamtüberleben • Vollständiges Ansprechen • ORR • DCR • DoR • EORTC QLQ - C30 • EORTC QLQ - H&N35 • UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				3. Datenschnitt: 08.05.2022 (Aktualisierte Sicherheitsanalyse; ad-hoc OS-Analyse; ungeplant) 4. Datenschnitt: 18.11.2022 (finale OS-Analyse zum Studienende, geplant) 5. Datenschnitt: 24.06.2025 (langfristige Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens über 6 Jahre)		
DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DoR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EORTC QLQ - C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ - H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck Module 35; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: [40]						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Toripalimab-Arm	Placebo-Arm	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
JUPITER-02	Toripalimab 240 mg, i. v. Chemotherapie-Phase: 6 Zyklen à 3 Wochen Post-Chemotherapie-Phase: bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder PD, Widerruf der Einwilligung oder nach Ermessen des Prüfarztes oder max. 2 Jahre. Tag und Dauer der Verabreichung: an Tag 1 jedes Zyklus. In den ersten 2 Zyklen über 60 Min. (± 15 Min.), danach über 30 Min. (± 10 Min.), sofern keine klinisch signifikanten Infusionsreaktionen auftreten. Cisplatin + Gemcitabin Während der Chemotherapie-Phase mit max. 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, PD, Non-Compliance oder Widerruf der Einwilligung	Placebo i. v. Chemotherapie-Phase: 6 Zyklen à 3 Wochen Post-Chemotherapie-Phase: bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder PD, Widerruf der Einwilligung oder nach Ermessen des Prüfarztes oder max. 2 Jahre. Tag und Dauer der Verabreichung: an Tag 1 jedes Zyklus. In den ersten 2 Zyklen über 60 Min. (± 15 Min.), danach über 30 Min. (± 10 Min.), sofern keine klinisch signifikanten Infusionsreaktionen auftreten. Cisplatin + Gemcitabin Während der Chemotherapie-Phase mit max. 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, PD, Non-Compliance oder Widerruf der Einwilligung	Die Prämedikation mit Antihistaminika konnte nach Zyklus 1 verabreicht werden. Patienten, die infusionsassoziierte Symptome erfuhren, konnten symptomatisch mit Acetaminophen, Ibuprofen, Diphenhydramin und/oder Famotidin oder einem anderen H2-Rezeptorantagonisten gemäß den Standardpraktiken behandelt werden. Schwere infusionsassoziierte Ereignisse, die sich durch Dyspnoe, Hypotonie, Keuchen, Bronchospasmus, Tachykardie, reduzierte Sauerstoffsättigung oder Atemnot äußerten, sollten mit unterstützenden Therapien behandelt werden, wie klinisch angezeigt (z. B. mit zusätzlichem Sauerstoff und β2-adrenergischen Agonisten).

Studie	Toripalimab-Arm	Placebo-Arm	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
	Cisplatin: 80 mg/m ² , i.v. Tag und Dauer der Verabreichung: an Tag 1 jedes Zyklus über jeweils 4 Stunden	Cisplatin: 80 mg/m ² , i.v. Tag und Dauer der Verabreichung: an Tag 1 jedes Zyklus über jeweils 4 Stunden	
	Gemcitabin: 1.000 mg/m ² , i. v. Tag und Dauer der Verabreichung: Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus über jeweils 30 Min.	Gemcitabin: 1.000 mg/m ² , i. v. Tag und Dauer der Verabreichung: Tag 1 und Tag 8 jedes Zyklus über jeweils 30 Min.	
i. v.: Intravenös; max.: Maximal; Min.: Minute; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie). Quelle: [40]			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika zu Baseline	Toripalimab	Placebo	Gesamt
Demographische Charakteristika			
<i>Alter (Jahre)</i>			
N	146	143	289
MW (StD)	45,8 (11,3)	49,7 (10,3)	47,7 (11)
Median	45,55	50,70	48,4
Spannweite: Min; Max	18,9; 72,2	21,3; 71,8	18,9; 72,2
<i>Geschlecht</i>			
N	146	143	289
Männer , n (%)	124 (84,9)	116 (81,1)	240 (83,0)
Frauen, n (%)	22 (15,1)	27 (18,9)	49 (17,0)
<i>Abstammung</i>			
N	146	143	289
Kaukasisch, n (%)	0	0	0
Amerikanisch indianisch, Ureinwohner Alaskas, n (%)	0	0	0
Asiatisch, n (%)	146 (100)	143 (100)	289 (100)
Schwarz oder afro-amerikanisch, n (%)	0	0	0
Ureinwohner Hawaiis, anderer pazifischer Inseln, n (%)	0	0	0
Nicht berichtet/fehlend, n (%)	0	0	0
Unbekannt, n (%)	0	0	0

Charakteristika zu Baseline	Toripalimab	Placebo	Gesamt
<i>Ethnie</i>			
N	146	143	289
Hispanisch oder lateinamerikanisch, n (%)	0	0	0
Chinesisch, n (%)	146 (100)	143 (100)	289 (100)
Indisch, n (%)	0	0	0
Japanisch, n (%)	0	0	0
Gemischte Ethnie, n (%)	0	0	0
Nicht berichtet/fehlend, n (%)	0	0	0
Unbekannt, n (%)	0	0	0
<i>Größe (cm)</i>			
N	146	143	289
MW (StD)	165,87 (7,18)	164,98 (7,27)	165,43 (7,23)
Median	166	166	166
Spannweite: Min; Max	145,5; 188,5	145,5; 182,5	145,5; 188,5
<i>Gewicht (kg)</i>			
N	146	143	289
MW (StD)	60,08 (10,10)	59,48 (9,93)	59,79 (10)
Median	58,80	58	58
Spannweite: Min; Max	42; 85,40	36,5; 88,4	36,5; 88,4
Krankheitsspezifische Charakteristika			
<i>ECOG-PS zu Baseline gemäß IWRS</i>			
N	146	143	289
0, n (%)	83 (56,8)	80 (55,9)	163 (56,4)
1, n (%)	63 (43,2)	63 (44,1)	126 (43,6)
<i>ECOG-PS zu Baseline gemäß CRF</i>			
N	146	143	289
0, n (%)	83 (56,8)	81 (56,6)	164 (56,7)
1, n (%)	63 (43,2)	62 (43,4)	125 (43,3)
<i>Krankheitsstadium zu Baseline gemäß IWRS</i>			
N	146	143	289
Rezidivierend, n (%)	83 (56,8)	82 (57,3)	165 (57,1)
Primäre metastasiert, n (%)	63 (43,2)	61 (43,7)	124 (42,9)
<i>Krankheitsstadium zu Baseline gemäß CRF</i>			
N	146	143	289
Rezidivierend, n (%)	85 (58,2)	87 (60,8)	172 (59,5)
Art des Rezidivs ^a			
Nur lokales Rezidiv, n (%)	19 (13)	20 (14)	39 (13,5)
Entferntes Rezidiv, n (%)	66 (45,2)	65 (45,5)	131 (45,3)
Unbekannt ^b , n (%)	0	2 (1,4)	2(0,7)
Primäre metastasiert, n (%)	61 (41,8)	56 (39,2)	117 (40,5)

Charakteristika zu Baseline	Toripalimab	Placebo	Gesamt
<i>Metastatische Organe zu Baseline^c</i>			
N	146	143	289
Leber, n (%)	61 (41,8)	57 (39,9)	118 (40,8)
Lunge, n (%)	59 (40,4)	56 (39,2)	115 (39,8)
Knochen, n (%)	60 (41,1)	55 (38,5)	115 (39,8)
Andere, n (%)	123 (84,2)	124 (86,7)	247 (85,5)
<i>Zigarettenkonsum</i>			
N	146	143	289
Ja, n (%)	76 (52,1)	59 (41,3)	135 (46,7)
Nein, n (%)	70 (47,9)	84 (58,7)	154 (53,3)
<i>Alkoholkonsum</i>			
N	146	143	289
Ja, n (%)	30 (20,5)	18 (12,6)	48 (16,6)
Nein, n (%)	116 (79,5)	125 (87,4)	241 (83,4)
a: Nur lokales Rezidiv wurde von Stadium I bis Stadium IVa definiert und entferntes Rezidiv wurde als IVb basierend auf dem Stadium der Krankheit zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung definiert. b: Die 2 Patienten wurden nicht mit Nasopharynxkarzinom diagnostiziert. Einer von ihnen wurde mit Darmkrebs und der andere mit Rhabdomyosarkom diagnostiziert. c: Das metastatische Organ basiert auf dem Auftreten von Läsionsorten der Ziel- oder Nicht-Zielläsionen bei der Screening-Messung. CRF: Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem), Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); StD: Standard Deviation (Standardabweichung). Quelle: [40]			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie JUPITER-02

Bei der Studie JUPITER-02 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Es wurden erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe eines interaktiven Web-Antwortsystems (Interactive Web-Response-System, IWRS) in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Toripalimab und Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert).

Studiendesign

Die Studie inkludierte eine Chemotherapie-Phase und eine Post-Chemotherapie-Phase.

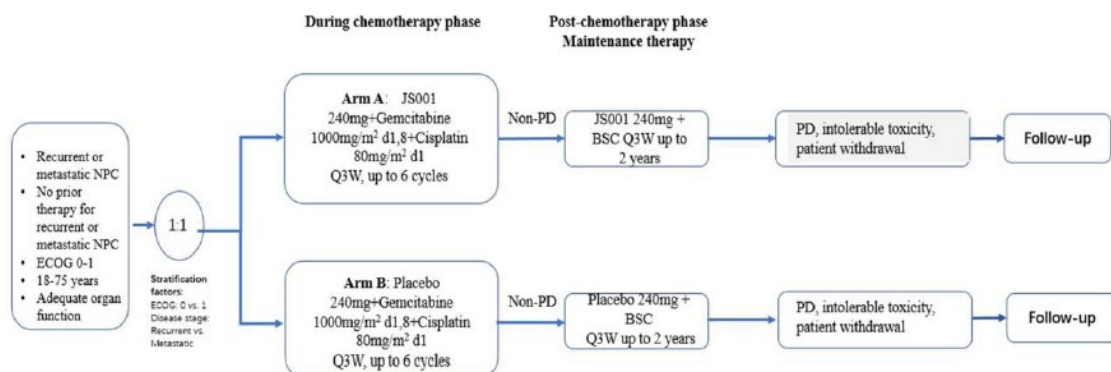


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Studie JUPITER-02

BSC: Best Supportive Care; d: Day (Tag); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NPC: Nasopharyngeal Carcinoma (Nasopharynxkarzinom); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); Q3W: Alle 3 Wochen.

Die Chemotherapie-Phase umfasste insgesamt 18 Wochen. Die Dauer jedes Zyklus in der Chemotherapie-Phase betrug in beiden Behandlungsarmen 3 Wochen und es waren insgesamt 6 Zyklen vorgesehen.

Nach Abschluss von Zyklus 6 traten die Studienteilnehmer in die Post-Chemotherapie-Phase ein. Die Dauer eines jeden Zyklus betrug in der Post-Chemotherapie-Phase ebenfalls 3 Wochen. Die Behandlung wurde in beiden Behandlungsarmen bis zum Eintreten einer PD, dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, nach Ermessen des Prüfarztes, einem Studienabbruch durch die Patienten oder maximal 2 Jahre fortgeführt.

Die Studie wurde nach der prädefinierten Interimsanalyse für das PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) entblindet.

Studienpopulation

Es wurden in die Studie JUPITER-02 289 Patienten eingeschlossen, davon 146 Patienten in den Interventionsarm (Toripalimab) und 143 Patienten in den Kontrollarm (Placebo). Hinsichtlich der demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind die beiden Behandlungsarme vergleichbar (siehe Tabelle 4-10).

Es handelt sich bei der JUPITER-02 um eine Studie, die in asiatischen Ländern durchgeführt wurde. Es wurden ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen.

Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 47,7 Jahre; die entsprechend der Erkrankung mit 83,0 % mehrheitlich männlich waren [41].

Ein leicht höherer Anteil der Patienten hatte einen ECOG-PS von 0 (163 Patienten, 56,4 %). 165 Patienten (57,1 %) wiesen ein rezidivierendes Krankheitsstadium (gemäß IWRS) auf. 124 Patienten (42,9 %) hatten eine primär metastatische Erkrankung. Wie für Patienten mit metastasiertem Nasopharynxkarzinom typisch, waren die häufigsten Organbeteiligungen Leber (118 Patienten, 40,8 %), Lunge (115 Patienten, 39,8 %) und Knochen (115 Patienten, 39,8 %).

Folgetherapien

Die nach Abbruch der Studienmedikation verabreichten Folgetherapien sind in Tabelle 4-11 nach Wirkstoffgruppen aufgeführt. Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage werden sowohl die 1. Folgetherapie als auch alle im weiteren Verlauf eingesetzten Therapien dargestellt. Eine detaillierte Übersicht zu den einzelnen Wirkstoffen befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-11: Folgetherapien in der Studie JUPITER-02, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b	Gesamte ITT- Population
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Erste Folgetherapie			
Gesamt	82/146 (56,2)	106/143 (74,1)	188/289 (65,1)
Pyrimidinanaloga	36/146 (24,7)	64/143 (44,8)	100/289 (34,6)
Monoklonale Antikörper	19/146 (13,0)	28/143 (19,6)	47/289 (16,3)
Taxane	13/146 (8,9)	25/143 (17,5)	38/289 (13,1)
Proteinkinasehemmer	16/146 (11,0)	15/143 (10,5)	31/289 (10,7)
Platinverbindungen	67/146 (4,8)	22/143 (15,4)	29/289 (10,0)

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b	Gesamte ITT- Population
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nicht näher klassifizierte Wirkstoffgruppe (ATC)	11/146 (7,5)	10/143 (7,0)	21/289 (7,3)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	2/146 (1,4)	2/143 (1,4)	4/289 (1,4)
Sonstige antineoplastische Wirkstoffe	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)	3/289 (1,0)
Sonstige zytotoxische Antibiotika	2/146 (1,4)	0/143 (0)	2/289 (0,7)
Bisphosphonate	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
Folsäureanaloga	1/146 (0,7)	0/143 (0)	1/289 (0,3)
pflanzliche Antikrebspräparate	1/146 (0,7)	0/143 (0)	1/289 (0,3)
Stickstoff-Lost-Analoga	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
Podophyllotoxin-Derivate	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
Natrium	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
<i>Alle Folgetherapien</i>			
Gesamt	82/146 (56,2)	106/143 (74,1)	188/289 (65,1)
Pyrimidinanaloga	47/146 (32,2)	89/143 (62,2)	136/289 (47,1)
Monoklonale Antikörper	46/146 (31,5)	57/143 (39,9)	103/289 (35,6)
Taxane	30/146 (20,5)	47/143 (32,9)	77/289 (26,6)
Proteinkinasehemmer	28/146 (19,2)	38/143 (26,6)	66/289 (22,8)
Platinverbindungen	21/146 (14,4)	38/143 (26,6)	59/289 (20,4)
Nicht näher klassifizierte Wirkstoffgruppe (ATC)	27/146 (18,5)	29/143 (20,3)	56/289 (19,4)
Stickstoff-Lost-Derivate	5/146 (3,4)	14/143 (9,8)	19/289 (6,6)
Sonstige antineoplastische Wirkstoffe	8/146 (5,5)	9/143 (6,3)	17/289 (5,9)
Purinanaloga	2/146 (1,4)	8/143 (5,6)	10/289 (3,5)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	2/146 (1,4)	3/143 (2,1)	5/289 (1,7)
Vinca-Alkaloide und Analoga	0/146 (0)	4/143 (2,8)	4/289 (1,4)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	1/146 (0,7)	2/143 (1,4)	3/289 (1,0)

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b	Gesamte ITT- Population
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Andere Arzneimittel, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	3/146 (2,1)	0/143 (0)	3/289 (1,0)
Folsäureanaloga	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)	2/289 (0,7)
Pflanzliche Antikrebspräparate	2/146 (1,4)	0/143 (0)	2/289 (0,7)
Sonstige zytotoxische Antibiotika	2/146 (1,4)	0/143 (0)	2/289 (0,7)
Bisphosphonate	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
Entgiftende Begleitmedikation bei Tumorthherapie	1/146 (0,7)	0/143 (0)	1/289 (0,3)
Andere Immunstimulanzen	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
Podophyllotoxin-Derivate	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
Natrium	0/146 (0)	1/143 (0,7)	1/289 (0,3)
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. Folgetherapien werden gemäß WHODrug Global Mar2020 klassifiziert. Bei der Zusammenfassung nach ATC-Wirkstoffklasse und bevorzugtem Wirkstoffnamen wird jeder Patient nur einmal gezählt, auch wenn er/sie mehrere Ereignisse gemeldet hat. Falls die ATC-Wirkstoffklasse auf Ebene 4 nicht verfügbar ist, wird die vorherige Ebene beibehalten. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl an Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis.			

Der Anteil der Patienten, die nach Abbruch der Studienmedikation mindestens eine Folgetherapie erhielten, ist im Placebo-Arm mit 74,1 % deutlich höher als im Toripalimab-Arm (56,2 %).

In beiden Studienarmen erhielt die Mehrzahl der Patienten als 1. Folgetherapie klassische Chemotherapeutika, insbesondere Pyrimidinanaloga, Taxane und Platinverbindungen, während monoklonale Antikörper und Proteinkinasehemmer deutlich seltener eingesetzt wurden. Die Prozentangaben für die einzelnen Wirkstoffgruppen summieren sich nicht zu 100 %, da einzelne Patienten im Rahmen der 1. Folgetherapie mehr als einen Wirkstoff bzw. eine Kombination aus mehreren Wirkstoffgruppen erhalten haben.

Obwohl die Patienten bereits eine platinbasierte Chemotherapie im Rahmen der Studienmedikation erhalten hatten, wurde als 1. Folgetherapie häufig erneut eine klassische Chemotherapie verabreicht. Dies spiegelt die begrenzten therapeutischen Optionen für das rezidivierende oder metastasierte Nasopharynxkarzinom wider: Nach Versagen der Erstlinientherapie stehen nur wenige zugelassene und wirksame Alternativen zur Verfügung. In der klinischen Praxis werden daher häufig weitere Linien klassischer Chemotherapie eingesetzt – entweder mit anderen Substanzen oder in Kombinationen – um die Krankheitskontrolle zu verbessern. Zielgerichtete Therapien wie monoklonale Antikörper oder Proteinkinasehemmer kommen nur bei Vorliegen spezifischer molekularer Zielstrukturen oder in besonders schwierigen bzw. aussichtslosen Behandlungssituationen zum Einsatz [41, 42]. Dies erklärt die geringeren Anteile dieser Wirkstoffgruppen in beiden Studienarmen.

Datenschnitte

Neben der finalen Analyse war für die Studie JUPITER-02 eine Interimsanalysen zur Bewertung des PFS geplant, nachdem 60 % der PFS-Ereignisse (ca. 130 PFS-Ereignisse) in der ITT-Population beobachtet wurden.

Da zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ein statistisch signifikanter Effekt bzgl. des PFS beobachtet wurde (d. h. das Ergebnis des stratifizierten Log-Rank-Tests überschritt die vorgegebene Grenze von 0,011 für die Interimsanalyse: HR = 0,52 [95 %-KI: 0,36; 0,74]; p = 0,0003) und zu diesem frühen Zeitpunkt keine negativen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben beobachtet wurden, wurde die Studie entblindet. Insgesamt wurden 128 PFS-Ereignisse beobachtet, die von einem IRC bewertet wurden. Alle Endpunkte wurden berichtet [43].

Außerdem erfolgten 2 weitere nicht präspezifizierte Interimsanalysen.

Die 2. Interimsanalyse fand zum Zeitpunkt der geplanten finalen PFS-Analyse (2. Datenschnitt vom 08.06.2021) statt. Insgesamt wurden 162 PFS-Ereignisse beobachtet, die von einem IRC bewertet wurden. Der Datenschnitt umfasste auch ein Update des Gesamtüberlebens, der Sicherheit sowie die finalen Analysen der Ansprechrate und der patientenberichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO).

Bei der 3. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 08.05.2022) wurde ein Update des Gesamtüberlebens durchgeführt. Die letzte Dosis von Toripalimab wurde bei allen Patienten am 18.11.2021 verabreicht. Da gemäß Studienprotokoll UE bis 60 Tage nach der letzten Dosis erfasst wurden, erfolgte im Rahmen dieses Datenschnitts die finale Sicherheitsanalyse.

Der finale Datenschnitt (4. Datenschnitt vom 18.11.2022) beinhaltete die finale Analyse des Gesamtüberlebens.

Ergänzend wurde eine separate langfristige Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens über 6 Jahre durchgeführt (5. Datenschnitt vom 24.06.2025).

Alle 5 beschriebenen Datenschnitte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte endpunktspezifisch auf Basis der Ergebnisse des jeweils reifsten Datenschnitts.

Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer für die relevanten Endpunkte in der Studie JUPITER-02 sind endpunktbezogen in Tabelle 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-12: Endpunktbezogene Beobachtungsdauern nach Behandlungsarm in der Studie JUPITER-02, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a			Placebo + Chemotherapie ^b		
N	Median in Monaten [Min; Max]	Mittelwert (StD)	N	Median in Monaten [Min; Max]	Mittelwert (StD)
<i>Gesamtüberleben</i>					
146	38,77 [0,95; 78,72]	41,59 (22,76)	143	30,95 [0,23; 79,64]	35,17 (21,78)
<i>PFS</i>					
146	15,24 [0,03; 40,44]	16,48 (10,72)	143	8,44 [0,03; 37,82]	10,69 (7,66)
<i>Tumorsprechen</i>					
115	13,63 [1,48; 36,76]	14,38 (8,97)	95	7,26 [1,45; 36,63]	9,44 (6,55)
<i>PRO</i>					
145	14,59 [0,03; 24,05]	14,22 (8,83)	143	7,92 [0,03; 22,60]	8,86 (5,05)
<i>Sicherheitsendpunkte</i>					
146	16,43 [0,95; 26,02]	16,09 (8,89)	143	9,89 [0,23; 24,57]	10,83 (5,05)
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PRO: Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt); StD: Standard Deviation (Standardabweichung).					

Die geplante Studiendauer der JUPITER-02-Studie betrug insgesamt ca. 32 Monate, die Nachbeobachtungszeiten unterscheiden sich jedoch zwischen den Endpunkten. Diese Unterschiede sind auf die Verwendung mehrerer Datenschnitte zurückzuführen, die jeweils zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlichen Zielsetzungen durchgeführt wurden.

Die Endpunkte PFS, Tumoransprechen und die PRO wurden bis zum 2. Datenschnitt (08.06.2021) erhoben und analysiert. Die Beobachtungszeit für diese Endpunkte ist daher vergleichbar (mediane Beobachtungsdauer bis zu 15,25 Monate) und endet mit dem 2. Datenschnitt.

Die Sicherheit wurde über einen längeren Zeitraum beobachtet und bis zum 3. Datenschnitt (08.05.2022) erhoben. Dies umfasst die Erfassung der UE bis 60 Tage nach der letzten Dosis und erklärt die leicht verlängerte Beobachtungszeit (mediane Beobachtungsdauer bis zu eine 16,43 Monate) im Vergleich zu PFS, Tumoransprechen und PRO.

Für das Gesamtüberleben wurde nach dem finalen Datenschnitt (18.11.2022) eine verlängerte Nachbeobachtung über bis zu 6 Jahre (5. Datenschnitt vom 24.06.2025) durchgeführt, woraus eine deutlich längere Beobachtungsdauer (mediane Beobachtungsdauer bis zu 38,77 Monate) für diesen Endpunkt im Vergleich zu den anderen resultiert.

Die Nachbeobachtungszeiten unterscheiden sich für die jeweiligen Endpunkte auch deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Für das Gesamtüberleben betrug die mediane Beobachtungsdauer im Toripalimab-Arm 38,8 Monate und im Placebo-Arm 31,0 Monate, was einer Differenz von etwa 8 Monaten entspricht. Für die anderen Endpunkte (PFS, Tumoransprechen, PRO, Sicherheit) lag die Differenz der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Armen bei etwa 6 bis 7 Monaten. Diese Unterschiede resultieren aus der Studiendynamik (z. B. längere Überlebenszeiten und spätere Ereignisse im Toripalimab-Arm). Um diese Unterschiede adäquat zu berücksichtigen und sicherzustellen, dass keine systematische Verzerrung zwischen den Armen entsteht, erfolgten die Analysen der Endpunkte, die für Ereigniszeitanalysen geeignet sind, jeweils auf Basis der Zeit bis zum 1. Ereignis.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie JUPITER-02 sind als repräsentativ und klinisch relevant für europäische Patienten mit Nasopharynxkarzinom anzusehen. Diese Einschätzung wurde durch die EMA ausdrücklich bestätigt, die auf Basis der Studiendaten die Zulassung von Toripalimab in Europa erteilt hat [4].

Diese Entscheidung basiert auf der Einschätzung, dass die biologischen Merkmale des Nasopharynxkarzinoms sowie der Wirkmechanismus von PD-1-Inhibitoren wie Toripalimab populationsübergreifend vergleichbar und unabhängig von ethnischer Herkunft wirksam sind. Dies wurde bereits in zahlreichen Tumorentitäten weltweit bestätigt [4]. Darüber hinaus sind die in der JUPITER-02 beobachteten Überlebensvorteile konsistent mit Ergebnissen anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) wie Nivolumab und Pembrolizumab, die auch in europäischen Populationen erfolgreich eingesetzt werden [4, 44]. Obwohl der in Europa häufiger als in Asien vorkommende keratinisierende Subtyp von Nasopharynxkarzinom in der Studie unterrepräsentiert war, gibt es keine Hinweise auf eine verminderte Wirksamkeit in dieser Population [4].

Zusammengefasst lassen sich die Ergebnisse der Studie JUPITER-02 auf die europäische Versorgungspraxis übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
JUPITER-02	Ja	Ja	Ja ^a	Ja ^a	Ja	Ja	Niedrig
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ist auf Endpunktebene grundsätzlich möglich. PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-13 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie JUPITER-02 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie.

Die Randomisierung wurde mittels eines computerbasierten IWRS durchgeführt, welches eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung sicherstellt [45].

Die Studienteilnehmer und das behandelnde Personal waren bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wurde auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns je nach Endpunkt unterschiedlich auswirkt. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsendpunkte zu reduzieren, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur PD von einem IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (RECIST v1.1).

Der Patientenfluss und die Methodik ist transparent und nachvollziehbar in den Studienberichten dargestellt. Ein Abgleich mit dem Studienprotokoll, SAP, Studienberichten und den Angaben in den Studienregistern ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Vor diesem Hintergrund ist das Verzerrungspotenzial der Studie JUPITER-02 als niedrig anzusehen und geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Sicherheit
	Gesamtüberleben	PFS	Tumoransprechen (Vollständiges Ansprechen, ORR, DCR, DoR)	EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)	EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)	EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus)	EORTC-QLQ-H&N35 (Funktionsskalen)	UE
JUPITER-02	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DoR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EORTC QLQ - C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; EORTC QLQ H&N35: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck Module 35; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis.								

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache. <i>Datenerhebung:</i> Bei Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum erfolgte die Zensierung zum jeweils früheren Zeitpunkt – entweder zum letzten nachweislich bekannten Lebenszeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Analyse.

Studie	Operationalisierung
	<i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Zeit bis zum Tod, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, sowie auf den Datenschnitten vom 30.05.2020, 08.06.2021, 08.05.2022, und 18.11.2022. Zusätzlich wurde die langfristige Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens über 6 Jahre vom 24.06.2025 dargestellt. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; SAP: Statistischer Analyseplan.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-16 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ist aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und objektiver Kriterien eine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus daher ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben.

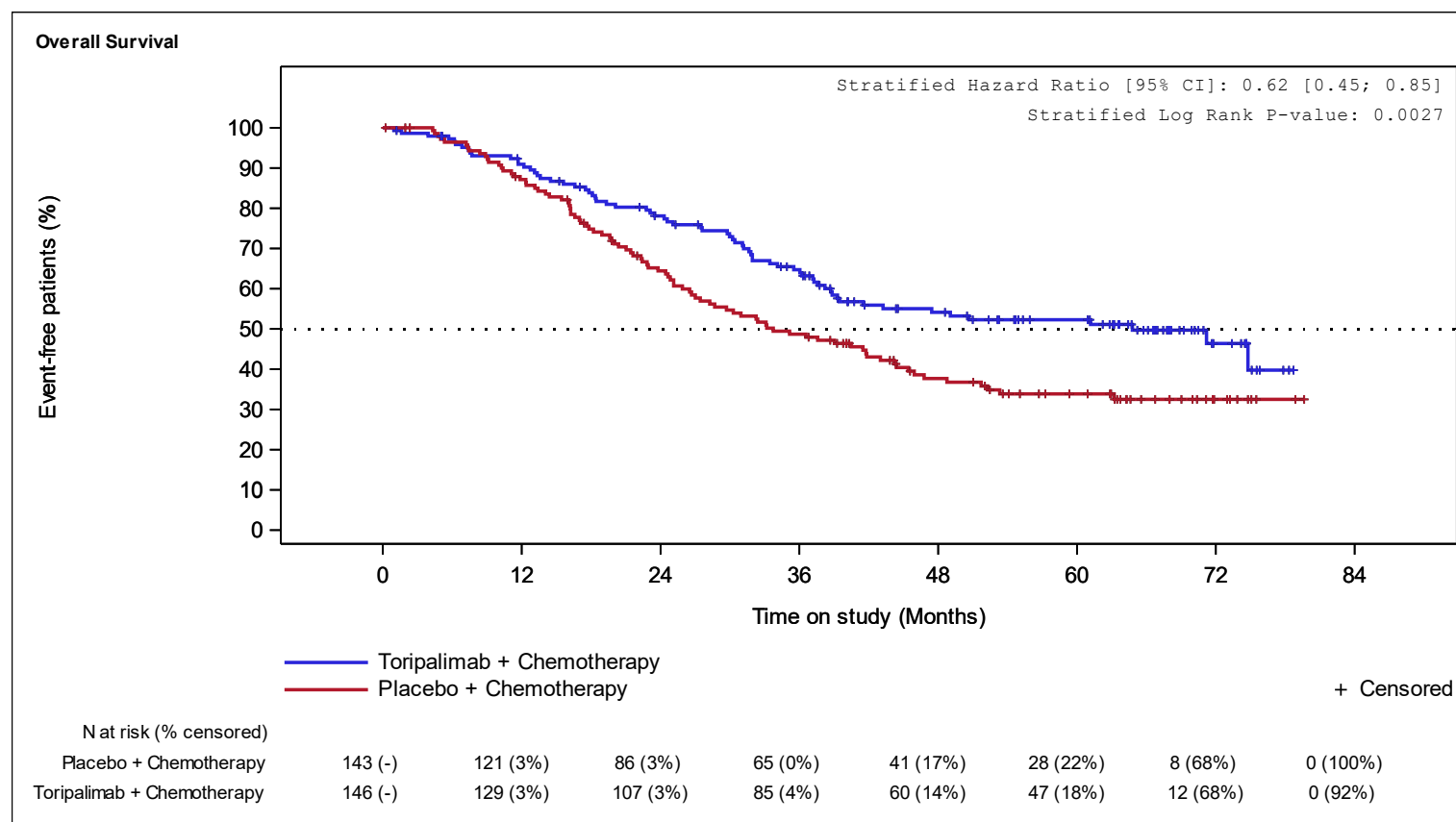
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
Datenschnitt: 24.06.2025					
68/146 (46,6)	64,79 [38,83; n.b.]	88/143 (61,5)	33,74 [26,68; 44,19]	0,62 [0,45; 0,85]	0,0027
Datenschnitt: 18.11.2022					
57/146 (39,0)	n.b. [38,70; n.b.]	76/143 (53,1)	33,74 [27,01; 44,19]	0,63 [0,45; 0,89]	0,0083
Datenschnitt: 08.05.2022					
47/146 (32,2)	n.b. [37,16; n.b.]	67/143 (46,9)	35,15 [27,01; n.b.]	0,61 [0,42; 0,89]	0,0094
Datenschnitt: 08.06.2021					
30/146 (20,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	46/143 (32,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,59 [0,37; 0,94]	0,0238
Datenschnitt: 30.05.2020					
12/146 (8,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	17/143 (11,9)	n.b. [17,08; n.b.]	0,78 [0,37; 1,64]	0,5046
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

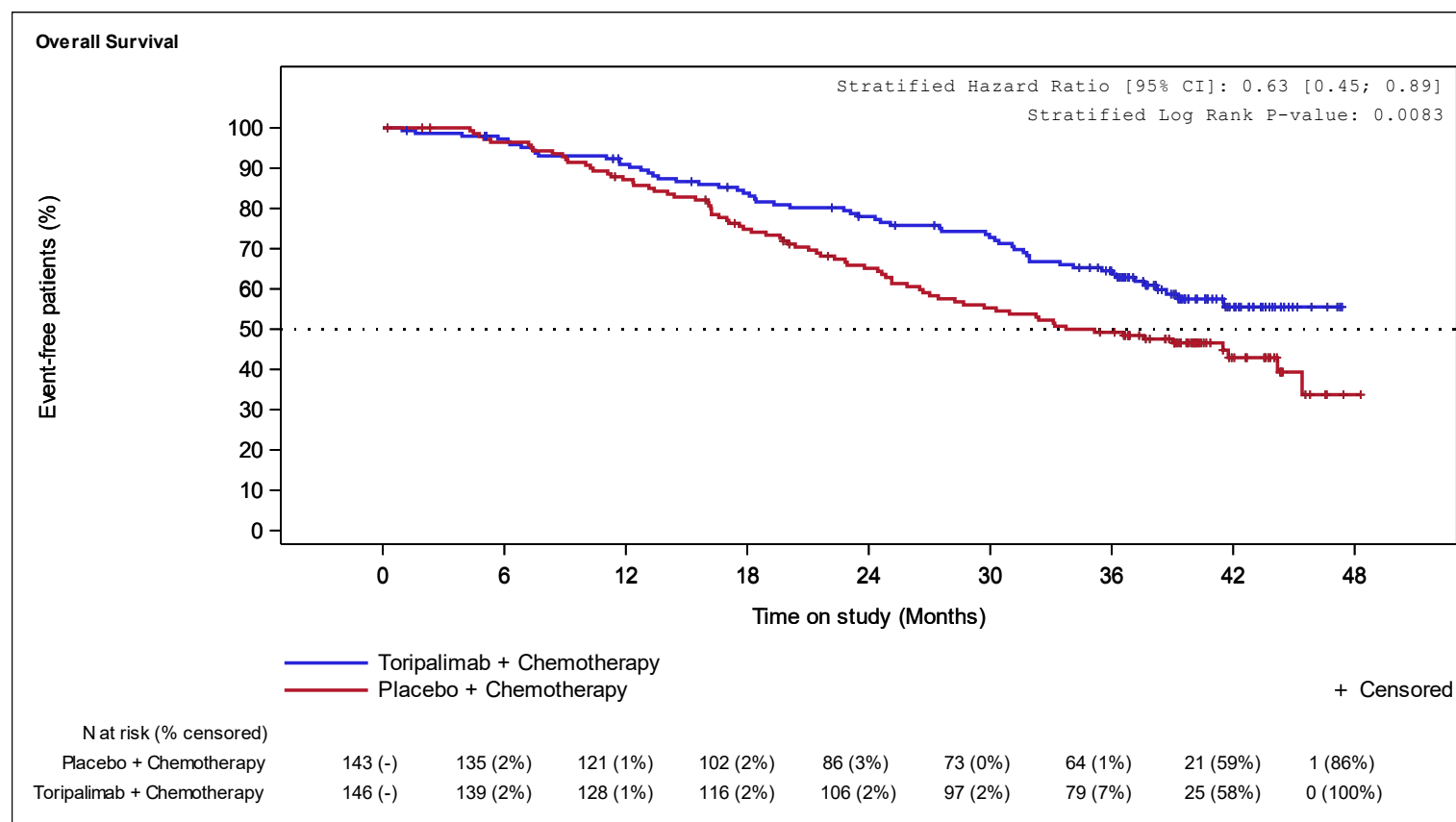
Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich ab dem 2. Datenschnitt vom 08.06.2021 konsistent statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Toripalimab, die sich auch in allen nachfolgenden Datenschnitten bestätigen (5. Datenschnitt vom 24.06.2025: HR = 0,62 [95 %-KI: 0,45; 0,85]; p = 0,0027). Die langfristige Nachbeobachtung über 6 Jahre zeigte eine mediane Überlebenszeit von 64,79 Monate unter Toripalimab gegenüber 33,74 Monate unter Placebo. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 31,05 Monate (2,5 Jahre) zugunsten von Toripalimab.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 24.06.2025



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 18.11.2022

Die Kaplan-Meier-Kurven der weiteren Datenschnitte für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer PD oder Tod aus jeglicher Ursache (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Beurteilung der PD erfolgte auf Basis der RECIST v1.1-Kriterien durch ein IRC und wurde wie folgt definiert: • Zielläsionen: Mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsion, wobei die kleinste Summe während der Studie als Referenz genommen wird, inkl. die Baseline-Messung. Zusätzlich zur relativen Zunahme von 20 % muss die Summe auch eine absolute Zunahme von mindestens 5 mm aufweisen. • Nicht-Zielläsionen: Auftreten von mindestens einer neuen Nicht-Zielläsion oder eindeutige Zunahme bestehender Nicht-Zielläsionen. • Neue Läsionen: Das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wird immer als PD gewertet. <i>Datenerhebung:</i> Das PFS wurde zu Baseline, alle 6 Wochen ($\pm$ 7 Tage) für 12 Monate nach Zyklus 1, Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) und danach alle 9 Wochen mittels CT oder MRT beurteilt. Patienten ohne PD oder Tod vor dem Datenschnitt der Analyse wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert. Für Patienten, die 2 oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbewertungen verpasst haben, wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung vor den fehlenden Bewertungen zensiert. Wenn Patienten 2 oder mehr aufeinanderfolgende Tumorbewertungen aufgrund der Auswirkungen der COVID 19-Pandemie verpasst haben und zu einem späteren Zeitpunkt weitere Tumorbewertungen vorlagen und keine unmittelbare PD vorlag, wurden diese nachfolgenden Tumorbewertungen für die Analyse des PFS einbezogen. Wenn bei der unmittelbar folgenden Tumorbewertung eine PD vorlag, wurde das PFS zum Zeitpunkt der zuletzt verfügbaren Tumorbewertung vor den fehlenden Bewertungen zensiert bzw. bei einer fehlenden Post-Baseline Bewertung zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 1). Für Patienten, die keine PD erfahren haben, aber eine neue Anti-Tumor-Therapie begonnen haben, wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor der neuen Therapie zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Zeit bis zur ersten Progression, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021.
COVID-19: Coronavirus Disease 19 (Coronavirus 19); CT: Computertomographie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee (Unabhängiges Expertengremium); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAP: Statistischer Analyseplan.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^{a1}	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts PFS zu erwarten, da die Ergebnisse, die bei der Analyse des PFS berücksichtigt werden auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (Tod und Progression) erfasst wurden. Das Ereignis Tod ist per se ein objektives Ereignis und das Ereignis Progression wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST v1.1) erfasst. Um den Einfluss der Entblindung auf Endpunktebene weiterhin zu minimieren, wurde die Bewertung der Progression von einem IRC durchgeführt.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

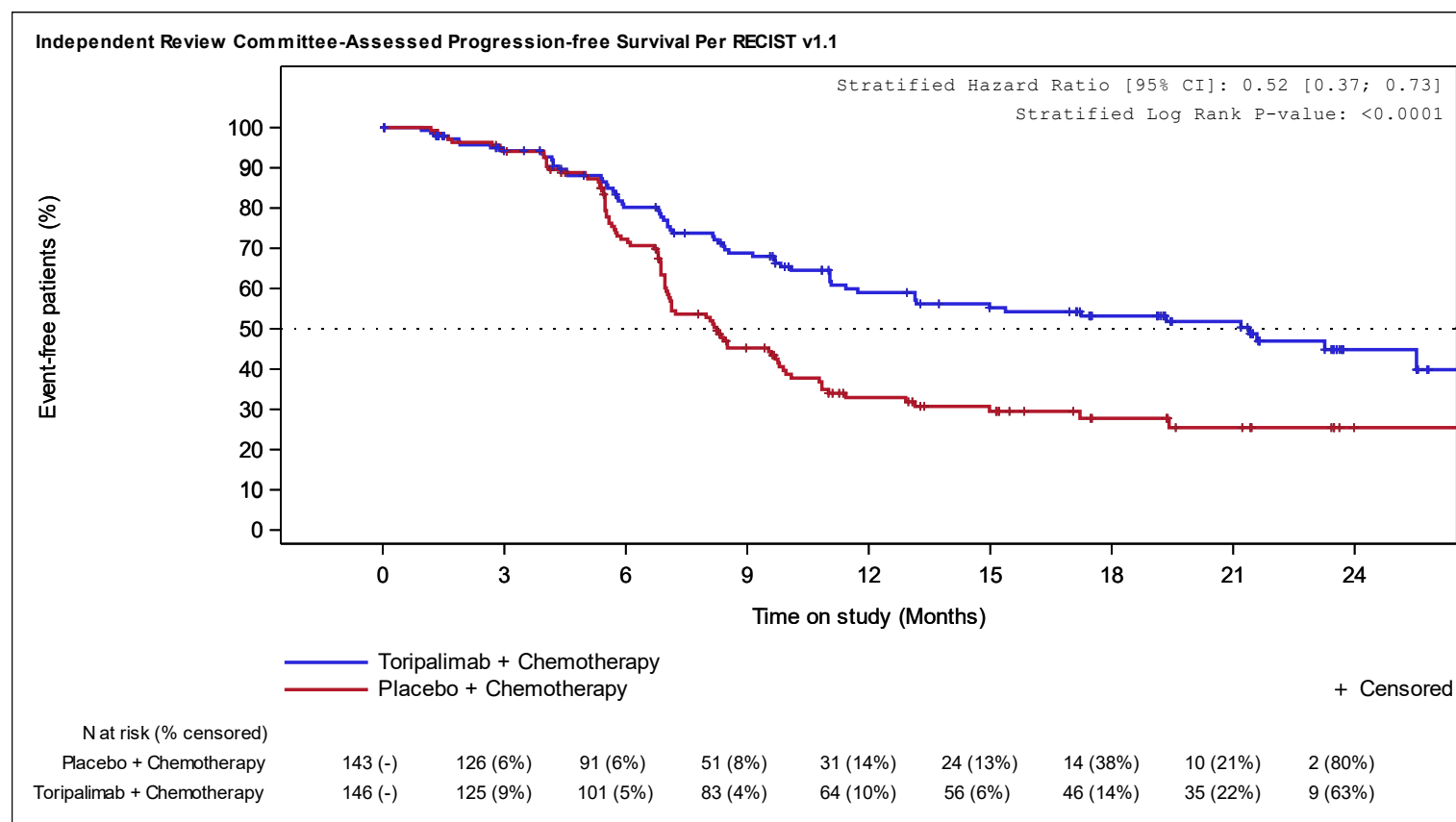
Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.06.2021					
63/146 (43,2)	21,39 [11,73; n.b.]	87/143 (60,8)	8,25 [7,03; 9,79]	0,52 [0,37; 0,73]	<0,0001
Datenschnitt: 30.05.2020					
49/146 (33,6)	11,73 [11,04; n.b.]	79/143 (55,2)	7,98 [6,97; 9,53]	0,52 [0,36; 0,74]	0,0003
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Für den Endpunkt PFS zeigten sich über beide Datenschnitte hinweg konsistente, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Toripalimab (2. Datenschnitt vom 08.06.2021: HR = 0,52 [95 %-KI: 0,37; 0,73]; p < 0,0001). Zum 2. Datenschnitt vom 08.06.2021 lag die mediane Zeit bis zur Progression oder zum Tod im Toripalimab-Arm bei 21,39 Monaten (95 %-KI: 11,73; n.b.) und damit mehr als 13 Monate über der medianen Zeit im Placebo-Arm (Median in Monaten = 8,25 [95 %-KI: 7,03; 9,79]).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg konsistent höhere PFS-Raten im Toripalimab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm wie in Anhang 4-G dargestellt. Bereits nach 12 Monaten lag die PFS-Rate im Toripalimab-Arm bei 59,0 % im Vergleich zu 32,9 % im Placebo-Arm. Dieser Vorteil blieb über die Zeit erhalten: Nach 24 Monaten lag die PFS-Rate im Toripalimab-Arm bei 44,8 % gegenüber 25,4 % im Placebo-Arm.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurve des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt PFS ist in Anhang 4-G dargestellt

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen: Vollständiges Ansprechen

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Ein vollständiges Ansprechen ist definiert als vollständiges Verschwinden aller Ziel- oder Nicht-Zielläsionen. <i>Datenerhebung:</i> Tumorbewertungen wurden zu Baseline, alle 6 Wochen (± 7 Tage) für 12 Monate nach Zyklus 1, Tag 1 (± 3 Tage) und danach alle 9 Wochen mittels CT oder MRT durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte auf Basis der RECIST v1.1-Kriterien durch ein IRC. Patienten, die die Kriterien eines vollständigen Ansprechens zum Zeitpunkt der Bewertung nicht erfüllten, wurden als Nicht-Responder bewertet. <i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (RR, OR, RD und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP anhand der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Zusätzlich wurde der 2-seitige p-Wert auf Basis der Mantel-Haenszel-Methode angegeben. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021. <i>Supportive Darstellung:</i> Die Endpunkte ORR, DCR und DoR werden ergänzend zu dem Endpunkt vollständiges Ansprechen dargestellt. <u>Definition</u> Die Beurteilung der PD wurde wie folgt definiert: • Zielläsionen: ○ Vollständiges Ansprechen: Vollständiges Verschwinden aller Ziel-Läsionen ○ PR: Mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline ○ SD: Es liegt weder eine ausreichende Tumorverkleinerung vor, um die Kriterien für ein PR zu erfüllen, noch eine ausreichende Zunahme der Tumorlast, um als PD eingestuft zu werden, wobei als Referenz die während der Studie kleinste gemessene Gesamtsumme des Läsionsdurchmessers herangezogen wird.

Studie	Operationalisierung
	○ PD: Mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen im Vergleich zum kleinsten Wert während der Studie gemessenen Gesamtsumme (einschließlich des Werts zu Baseline, sofern dieser der Kleinste ist). Zudem muss ein absoluter Anstieg von mindestens 5 mm vorliegen. Auch das Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen wird als PD gewertet. • Nicht-Zielläsionen: ○ Vollständiges Ansprechen: Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarkerwerte. Alle Lymphknoten müssen eine unauffällige Größe aufweisen (Kurze Achse < 10 mm) ○ Kein vollständiges Ansprechen / SD: Vorhandensein von mindestens einer Nicht-Zielläsion und/oder anhaltend erhöhte Tumormarkerwerte über dem Normbereich ○ PD: Auftreten von mindestens einer neuen Läsion und/oder eindeutige Progression bestehender Nicht-Zielläsionen. Die Einschätzung des behandelnden Prüfarztes sollte hierbei berücksichtigt werden und der Progressionsstatus zu einem späteren Zeitpunkt bestätigt werden. • Neue Läsionen: Das Auftreten neuer Läsionen wird immer als PD gewertet. Eine ORR wurde definiert als Anteil an Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen oder PR, bewertet durch den Prüfarzt oder das IRC gemäß RECIST v1.1. Die DCR wurde definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen oder PR als bestes Ansprechen oder eine SD, die für 6 Wochen aufrechterhalten wurde, bewertet durch den Prüfarzt oder das IRC gemäß RECIST v1.1. Die DoR wurde bei Patienten bewertet, die gemäß RECIST v1.1 von dem Prüfarzt oder IRC eine ORR aufwiesen. Die DoR wurde definiert als die Zeit vom 1. Auftreten eines vollständigen Ansprechens oder PR (je nachdem, welcher Status zuerst dokumentiert wurde) bis zum Zeitpunkt, an dem die PD oder der Tod dokumentiert wurde (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Definition der PD nach RECIST v1.1 ist bei der Operationalisierung des Endpunktes PFS gegeben. <u>Datenerhebung</u> Die Datenerhebung für die Endpunkte ORR und DCR erfolgte in Anlehnung an den Endpunkt vollständiges Ansprechen. Für den Endpunkt DoR wurde bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Progression hatten noch verstorben waren, der Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Wenn nach dem Datum des erstmaligen Auftretens eines vollständigen Ansprechens oder PR keine weiteren Tumorbeurteilungen durchgeführt wurden, wurde die DoR zum Datum des erstmaligen Auftretens eines vollständigen Ansprechens oder PR zensiert. <u>Datenanalyse</u> Für die Endpunkte ORR und DCR siehe die Definitionen des Endpunkts vollständiges Ansprechen. Für den Endpunkt DoR wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Zusätzlich wurde der 2-seitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie der 2-seitige p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde das mediane DoR, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Studie	Operationalisierung
	<u>Analysepopulation und relevante Datenschnitte</u> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021.
	CT: Computertomographie; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DoR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee (Unabhängiges Expertengremium); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partial Response (Partielles Ansprechen); RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen:
Vollständiges Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes vollständiges Ansprechen hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunktes vollständiges Ansprechen zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem IRC durchgeführt wurde und auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (RECIST v1.1). Dies minimiert den Einfluss des offenen Studiendesigns auf den Endpunkt.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt vollständiges Ansprechen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt vollständiges Ansprechen aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b	Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.06.2021				
39/146 (26,7)	19/143 (13,3)	2,00 [1,22; 3,27] 0,0045	2,40 [1,30; 4,44] 0,0045	13,30 [4,30; 22,30] 0,0037
Datenschnitt: 30.05.2020				
28/146 (19,2)	16/143 (11,2)	1,70 [0,97; 2,99] 0,0604	1,89 [0,97; 3,70] 0,0604	7,90 [-0,20; 16,00] 0,0572
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: OR, RR und RD wurden unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Gesamtanalyse wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend vs. metastasiert) durchgeführt; wie im IWRS dokumentiert. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.				

Der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen ist im Toripalimab-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (2. Datenschnitt vom 08.06.2021: RR = 2,00 [95 %-KI: 1,22; 3,27]; p = 0,0045). Patienten unter Toripalimab hatten damit eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, ein vollständiges Ansprechen zu erreichen wie Patienten im Placebo-Arm.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b	Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.06.2021				
115/146 (78,8)	96/143 (67,1)	1,17 [1,02; 1,34] 0,0233	1,88 [1,09; 3,26] 0,0233	11,40 [1,60; 21,20] 0,0221
Datenschnitt: 30.05.2020				
113/146 (77,4)	95/143 (66,4)	1,16 [1,01; 1,34] 0,0353	1,79 [1,04; 3,07] 0,0353	10,80 [0,80; 20,70] 0,0335
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: OR, RR und RD wurden unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Gesamtanalyse wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend vs. metastasiert) durchgeführt; wie im IWRS dokumentiert. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.				

Die ORR der Patienten ist im Toripalimab-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (2. Datenschnitt vom 08.06.2021: RR = 1,17 [95 %-KI: 1,02; 1,34]; p = 0,0233). Patienten, die mit Toripalimab behandelt wurden, hatten damit eine 17 % höhere Wahrscheinlichkeit ein vollständigen Ansprechen oder ein PR zu erreichen als Patienten im Placebo-Arm. Der Endpunkt ORR wird im Dossier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

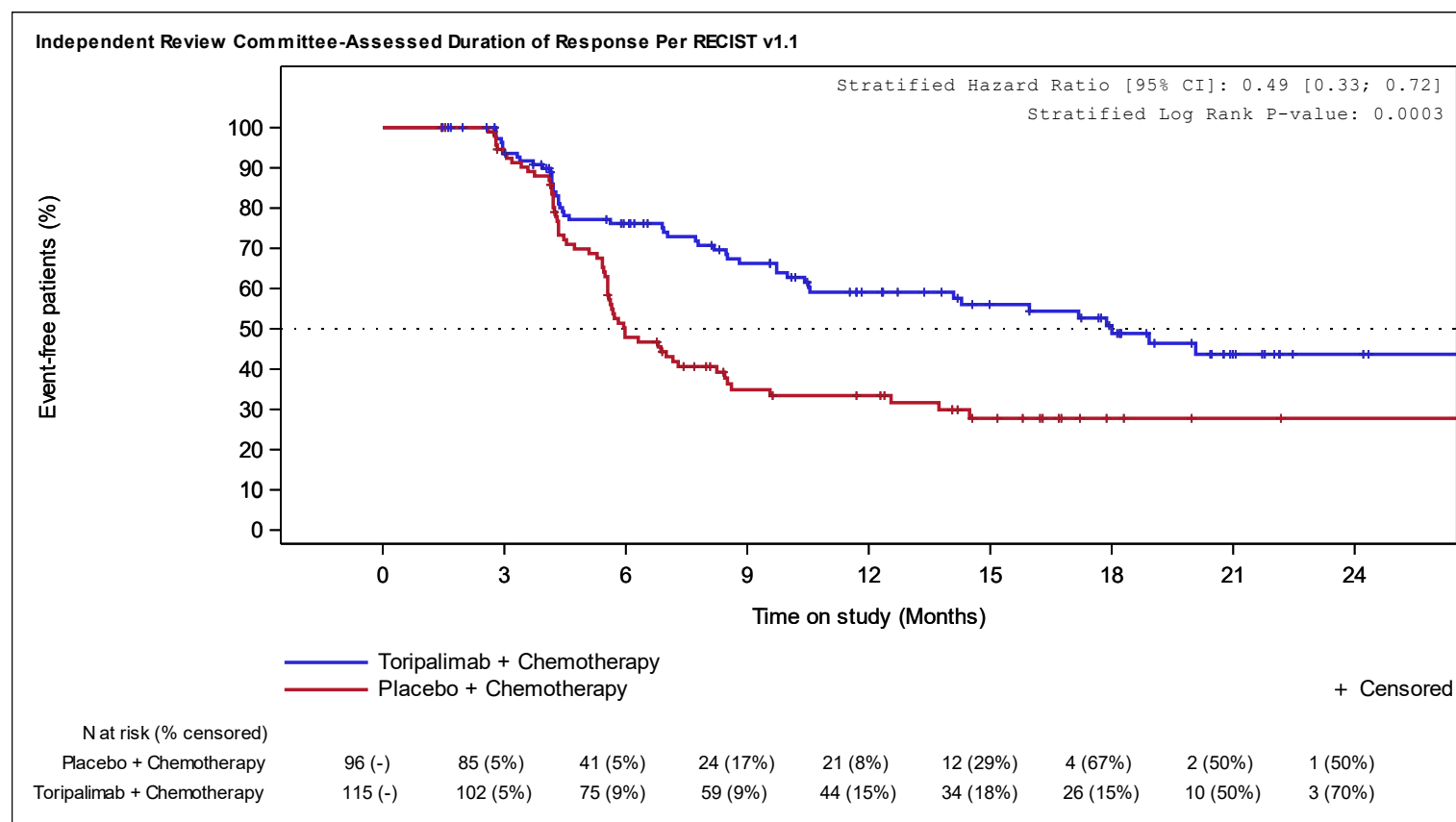
Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b	Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^c	OR [95 %-KI] p-Wert ^c	RD [95 %-KI] p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.06.2021				
129/146 (88,4)	115/143 (80,4)	1,10 [0,99; 1,21] 0,0605	1,87 [0,97; 3,61] 0,0605	7,90 [-0,40; 16,10] 0,0610
Datenschnitt: 30.05.2020				
128/146 (87,7)	114/143 (79,7)	1,10 [0,99; 1,22] 0,0649	1,83 [0,96; 3,49] 0,0649	7,90 [-0,50; 16,30] 0,0650
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: OR, RR und RD wurden unter Verwendung der Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Gesamtanalyse wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend vs. metastasiert) durchgeführt; wie im IWRS dokumentiert. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.				

Für den ergänzenden Endpunkt der DCR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
Datenschnitt: 08.06.2021					
48/115 (41,7)	18,00 [10,51; n.b.]	60/96 (62,5)	5,98 [5,55; 8,25]	0,49 [0,33; 0,72]	0,0003
Datenschnitt: 30.05.2020					
36/113 (31,9)	9,99 [8,80; n.b.]	54/95 (56,8)	5,65 [5,42; 6,80]	0,50 [0,33; 0,78]	0,0014
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Für den ergänzenden Endpunkt DoR zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Toripalimab (2. Datenschnitt vom 08.06.2021: HR = 0,49 [95 %-KI: 0,33; 0,72]; p = 0,0003). Die mediane DoR in Form eines vollständigen Ansprechens oder PR beträgt zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 08.06.2021 im Toripalimab-Arm 18,00 Monate und damit über 12 Monate länger als im Placebo-Arm mit 5,98 Monaten.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (ergänzend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurve des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den ergänzenden Endpunkt DoR ist in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.2.3 EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Der EORTC QLQ - C30 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung von Symptomen und der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Der EORTC QLQ - C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Die Erhebung der Morbidität erfolgt anhand von 3 Multi-Item-Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie 6 Einzel-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, Verstopfung und finanzielle Schwierigkeiten). <i>Datenerhebung:</i> Der EORTC QLQ - C30 wurde an Tag 1 (± 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Die Fragen bezüglich der Symptomskalen wurden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 – 4 bewertet. Zur Auswertung wurden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 – 100 standardisiert. Ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt steht für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens. Im Falle unvollständiger Daten wurde, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt wurden, ein anteiliger Wert berechnet, d. h. der Durchschnitt der beantworteten Items wurde ermittelt und auf die volle Skala hochgerechnet. Für Subskalen, bei denen weniger als 50 % der Items ausgefüllt wurden, galt die Subskala als fehlend [23]. Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) wurde die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch bedeutsamen Veränderung im Vergleich zu Baseline bewertet. Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (MCID) gegenüber Baseline ermittelt wurde [27, 46]. Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft, wenn ihr Baseline-Wert bei ≤ 90 Punkten (für eine mögliche Verschlechterung) und bei ≥ 10 Punkten (für eine mögliche Verbesserung) lag, sie jedoch keine Veränderung von ≥ 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreichten. Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen Erhebung des Endpunkts zensiert, sofern bis dahin keine Veränderung um ≥ 10 Punkte eingetreten war. Auch Todesfälle wurden als zensierte Beobachtungen in die Analyse einbezogen. <i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Es wurde zusätzlich zur Operationalisierung Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung eine stetige Analyse berechnet. Die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 08.06.2021 sind in Anhang 4-G dargestellt. <u>Definition</u> Siehe die Definitionen der maßgeblichen Analyse. <u>Datenerhebung</u> Im Falle unvollständiger Daten wurde ein anteiliger Wert berechnet, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt waren. Dabei wurde der Durchschnitt der beantworteten Items ermittelt und auf die gesamte Skala hochgerechnet. Wurden weniger als 50 % der Items einer Subskala ausgefüllt, galt diese Subskala als fehlend [23]. Weitere Details siehe Datenerhebung der maßgeblichen Analyse. <u>Datenanalyse</u> Der Behandlungseffekt, beurteilt anhand der mittleren Änderung gegenüber Baseline der patientenberichteten Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 und dem zugehörigen 95 %-KI, wurde mithilfe des MMRM geschätzt. Hierzu erfolgte eine Adjustierung nach der Behandlungsgruppe und nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) sowie den Baseline-Werten des jeweiligen Endpunkts und dem Auswertungszeitpunkt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird in Form von Hedges'g berichtet. Ein beobachteter Effekt wurde als klinisch relevant eingestuft, wenn das 95 %-KI des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 – 0,2 lag. <u>Analysepopulation und relevante Datenschnitte</u> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021.
	ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SAP: Statistischer Analyseplan.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) erfolgte ab diesem Zeitpunkt die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ - C30 unverblindet. Dementsprechend besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen).

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten des EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	145/145 (100)	143/143 (100)
Zyklus 1	145/145 (100)	143/143 (100)
Zyklus 2	141/145 (97,2)	138/143 (96,5)
Zyklus 3	137/145 (94,5)	133/143 (93,0)
Zyklus 4	134/145 (92,4)	130/143 (90,9)
Zyklus 5	126/145 (86,9)	126/143 (88,1)
Zyklus 6	123/145 (84,8)	125/143 (87,4)
Zyklus 7	114/145 (78,6)	117/143 (81,8)
Zyklus 8	110/145 (75,9)	114/143 (79,7)
Zyklus 9	105/145 (72,4)	106/143 (74,1)
Zyklus 10	104/145 (71,7)	97/143 (67,8)
Zyklus 11	99/145 (68,3)	85/143 (59,4)
Zyklus 12	99/145 (68,3)	74/143 (51,7)
Zyklus 13	94/145 (64,8)	64/143 (44,8)
Zyklus 14	93/145 (64,1)	58/143 (40,6)
Zyklus 15	83/145 (57,2)	47/143 (32,9)
Zyklus 16	79/145 (54,5)	42/143 (29,4)
Zyklus 17	78/145 (53,8)	39/143 (27,3)
Zyklus 18	77/145 (53,1)	35/143 (24,5)
Zyklus 19	76/145 (52,4)	32/143 (22,4)
Zyklus 20	73/145 (50,3)	25/143 (17,5)
Zyklus 21	73/145 (50,3)	22/143 (15,4)
Zyklus 22	70/145 (48,3)	16/143 (11,2)
Zyklus 23	69/145 (47,6)	12/143 (8,4)

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Zyklus 24	69/145 (47,6)	9/143 (6,3)
Zyklus 25	65/145 (44,8)	7/143 (4,9)
Zyklus 26	60/145 (41,4)	6/143 (4,2)
Zyklus 27	57/145 (39,3)	5/143 (3,5)
Zyklus 28	48/145 (33,1)	4/143 (2,8)
Zyklus 29	42/145 (29,0)	3/143 (2,1)
Zyklus 30	36/145 (24,8)	2/143 (1,4)
Zyklus 31	31/145 (21,4)	1/143 (0,7)
Zyklus 32	28/145 (19,3)	0
Zyklus 33	22/145 (15,2)	0
Zyklus 34	17/145 (11,7)	0
Zyklus 35	7/145 (4,8)	0
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).		

Tabelle 4-29 stellt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ - C30 dar. In Zyklus 10 erreichten die Rücklaufquoten erstmalig in einem der Behandlungsarme weniger als 70 % (Placebo-Arm: 67,8 %).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zeit bis zur ersten Verschlechterung

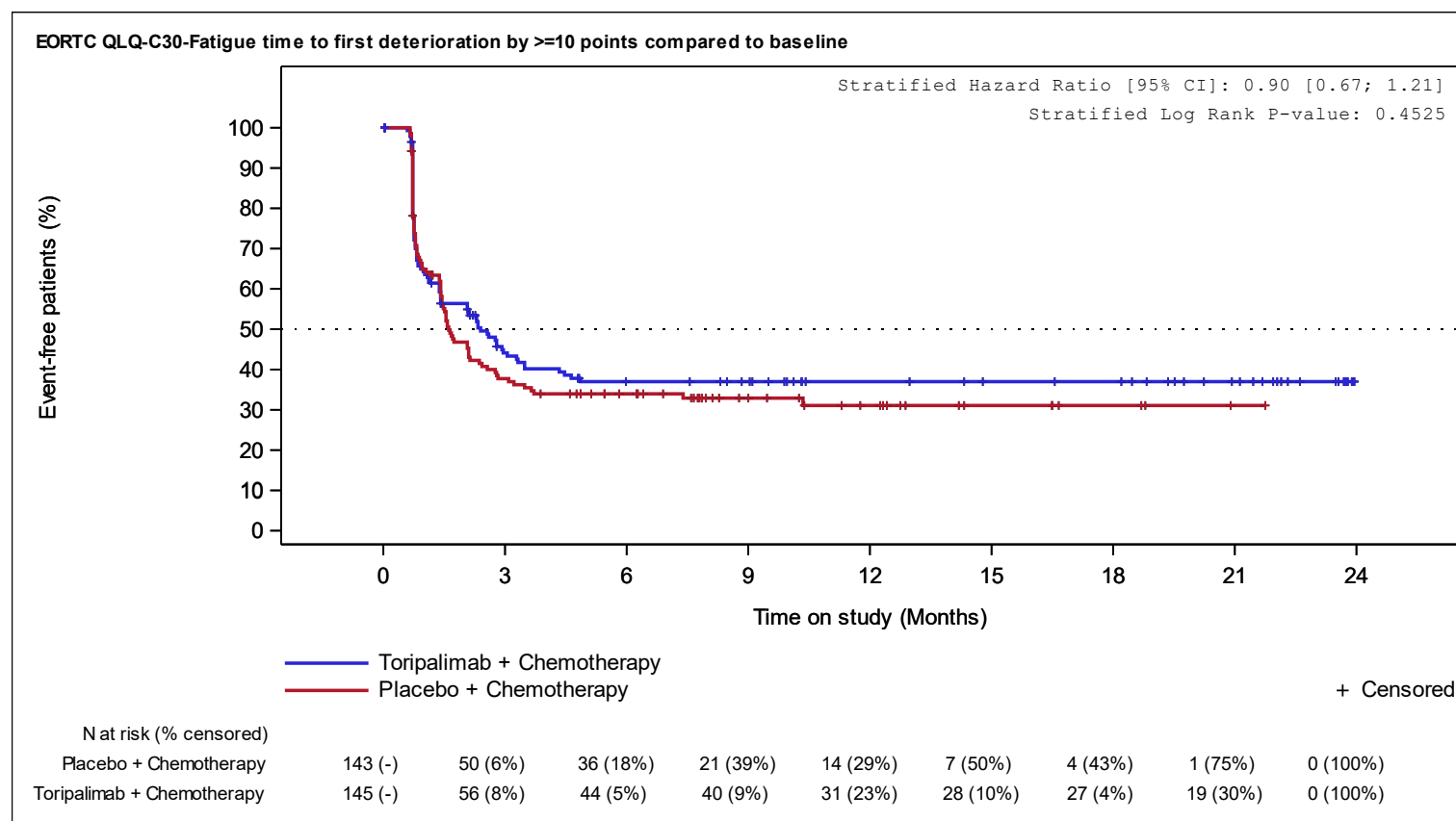
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
EORTC QLQ - C30 – Fatigue					
Datenschnitt: 08.06.2021					
86/145 (59,3)	2,40 [1,41; 3,32]	91/143 (63,6)	1,61 [1,41; 2,37]	0,90 [0,67; 1,21]	0,4525
Datenschnitt: 30.05.2020					
86/145 (59,3)	2,40 [1,41; 3,32]	91/143 (63,6)	1,61 [1,41; 2,37]	0,90 [0,67; 1,21]	0,4713
EORTC QLQ - C30 – Schmerzen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
58/145 (40,0)	24,02 [9,89; n.b.]	63/143 (44,1)	n.e. [4,07; n.b.]	0,82 [0,58; 1,18]	0,2790
Datenschnitt: 30.05.2020					
56/145 (38,6)	13,21 [9,89; n.b.]	63/143 (44,1)	n.e. [4,07; n.b.]	0,81 [0,57; 1,17]	0,2479
EORTC QLQ - C30 – Übelkeit und Erbrechen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
99/145 (68,3)	1,87 [1,41; 2,23]	100/143 (69,9)	1,61 [1,41; 2,14]	0,91 [0,69; 1,21]	0,4838
Datenschnitt: 30.05.2020					
98/145 (67,6)	1,87 [1,41; 2,23]	100/143 (69,9)	1,61 [1,41; 2,14]	0,91 [0,69; 1,20]	0,4540

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
<i>EORTC QLQ - C30 – Dyspnoe</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
66/145 (45,5)	16,20 [5,75; n.b.]	70/143 (49,0)	6,67 [4,14; 17,54]	0,83 [0,59; 1,18]	0,2878
Datenschnitt: 30.05.2020					
60/145 (41,4)	12,71 [5,75; n.b.]	68/143 (47,6)	6,67 [4,14; n.b.]	0,86 [0,61; 1,22]	0,3923
<i>EORTC QLQ - C30 – Schlafstörungen</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
59/145 (40,7)	n.e. [11,56; n.b.]	59/143 (41,3)	n.b. [4,93; n.b.]	0,86 [0,60; 1,25]	0,4195
Datenschnitt: 30.05.2020					
51/145 (35,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	58/143 (40,6)	n.b. [4,93; n.b.]	0,83 [0,57; 1,22]	0,3345
<i>EORTC QLQ - C30 – Appetitverlust</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
83/145 (57,2)	2,30 [1,41; 4,80]	90/143 (62,9)	2,07 [1,45; 2,33]	0,86 [0,64; 1,17]	0,2939
Datenschnitt: 30.05.2020					
82/145 (56,6)	2,30 [1,41; 4,80]	90/143 (62,9)	2,07 [1,45; 2,33]	0,86 [0,64; 1,17]	0,3000
<i>EORTC QLQ - C30 – Verstopfung</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
60/145 (41,4)	n.e. [4,83; n.b.]	65/143 (45,5)	9,95 [4,21; n.b.]	0,87 [0,61; 1,24]	0,4283
Datenschnitt: 30.05.2020					
58/145 (40,0)	n.e. [4,83; n.b.]	64/143 (44,8)	9,95 [4,21; n.b.]	0,88 [0,62; 1,26]	0,4528
<i>EORTC QLQ - C30 – Diarrhö</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
48/145 (33,1)	n.b. [20,27; n.b.]	37/143 (25,9)	n.b. [14,06; n.b.]	1,17 [0,76; 1,81]	0,4724
Datenschnitt: 30.05.2020					
41/145 (28,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	32/143 (22,4)	n.b. [13,40; n.b.]	1,30 [0,82; 2,06]	0,2664

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
EORTC QLQ - C30 – Finanzielle Schwierigkeiten					
Datenschnitt: 08.06.2021					
55/145 (37,9)	n.e. [12,85; n.b.]	51/143 (35,7)	n.e. [11,10; n.b.]	1,08 [0,74; 1,59]	0,6972
Datenschnitt: 30.05.2020					
54/145 (37,2)	n.e. [9,10; n.b.]	49/143 (34,3)	n.e. [10,38; n.b.]	1,15 [0,78; 1,69]	0,4988
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e. Nicht erreicht; n.b. Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

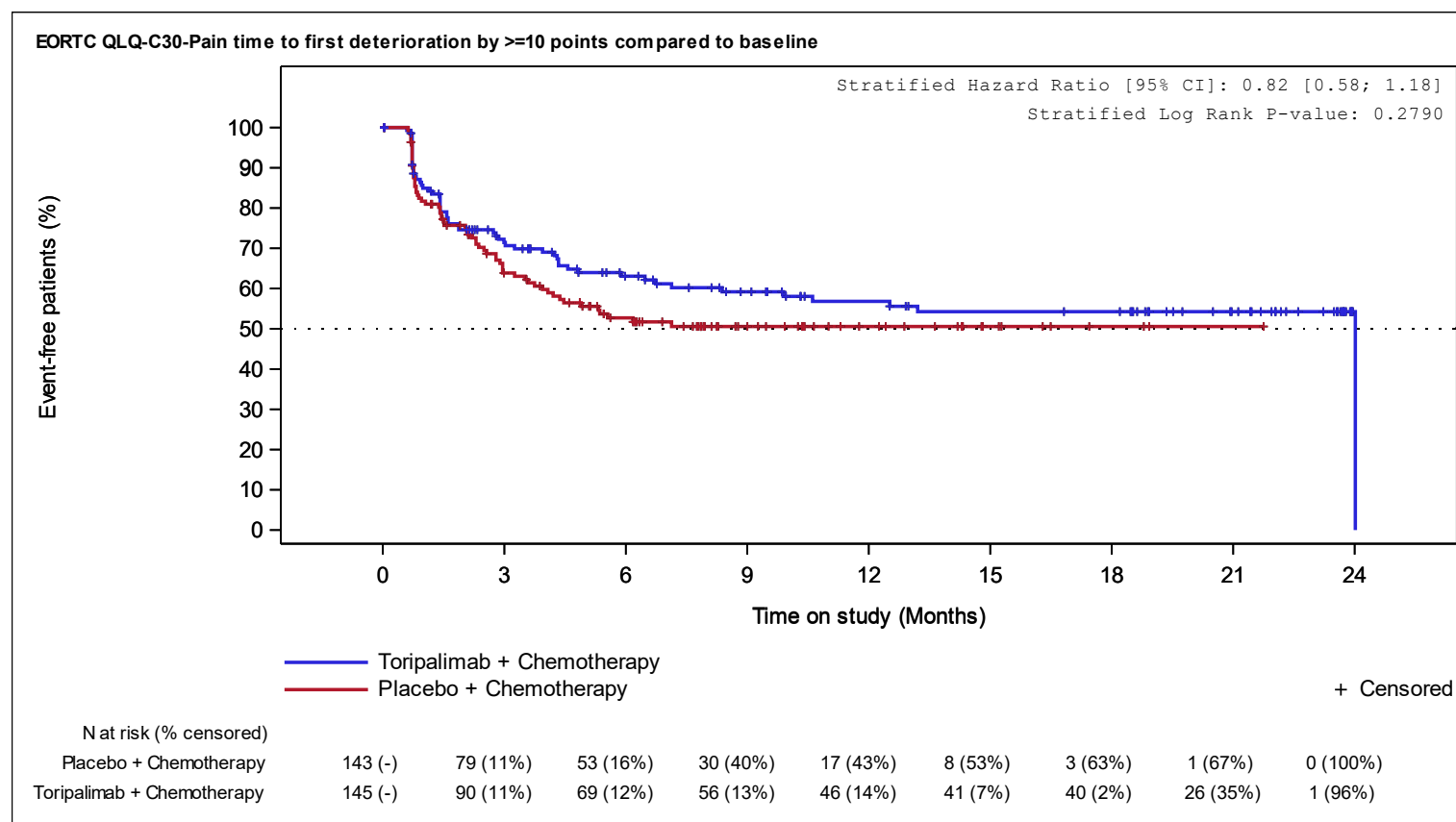
Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Fatigue des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

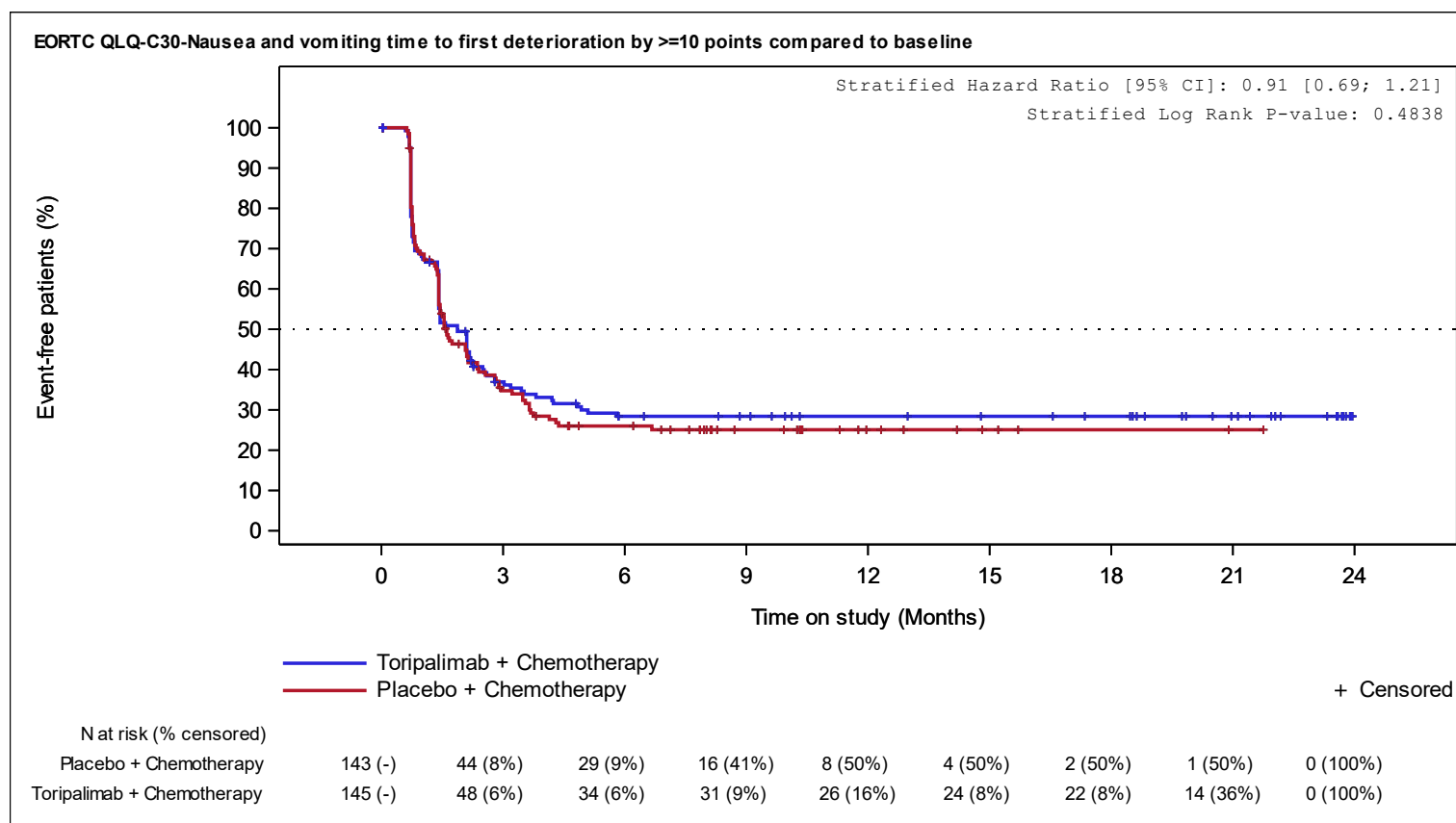
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

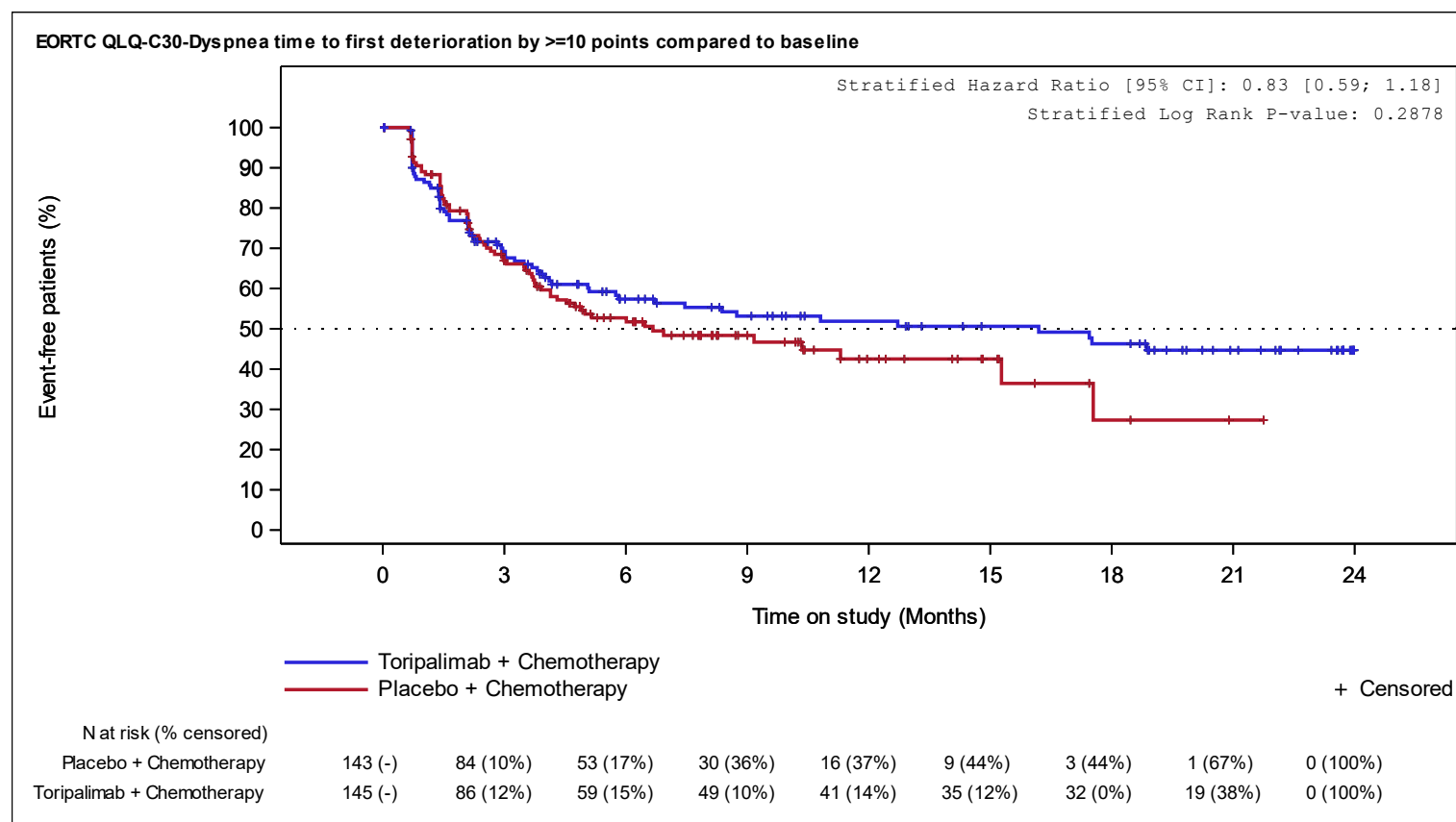
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

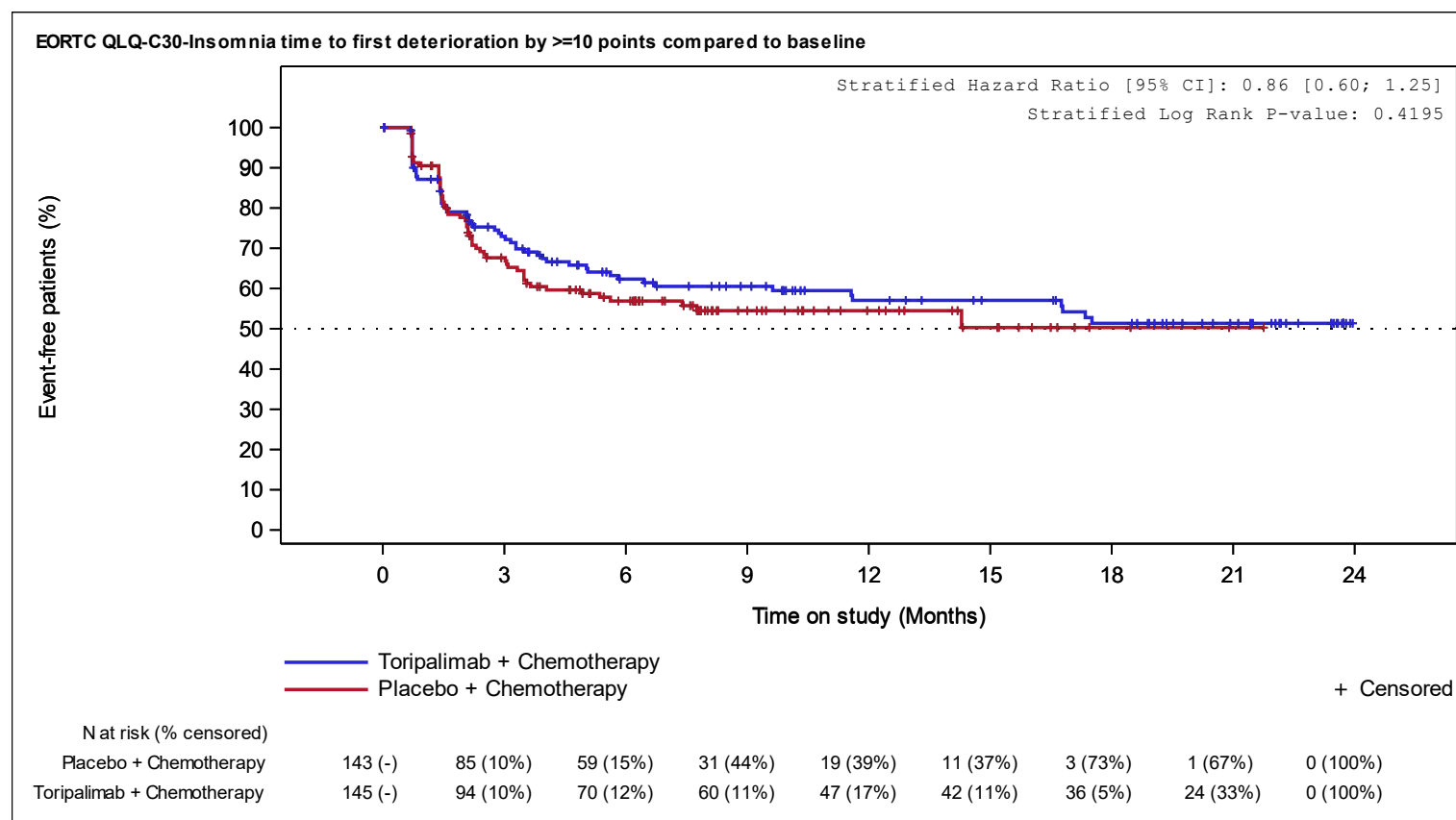
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Dyspnoe des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

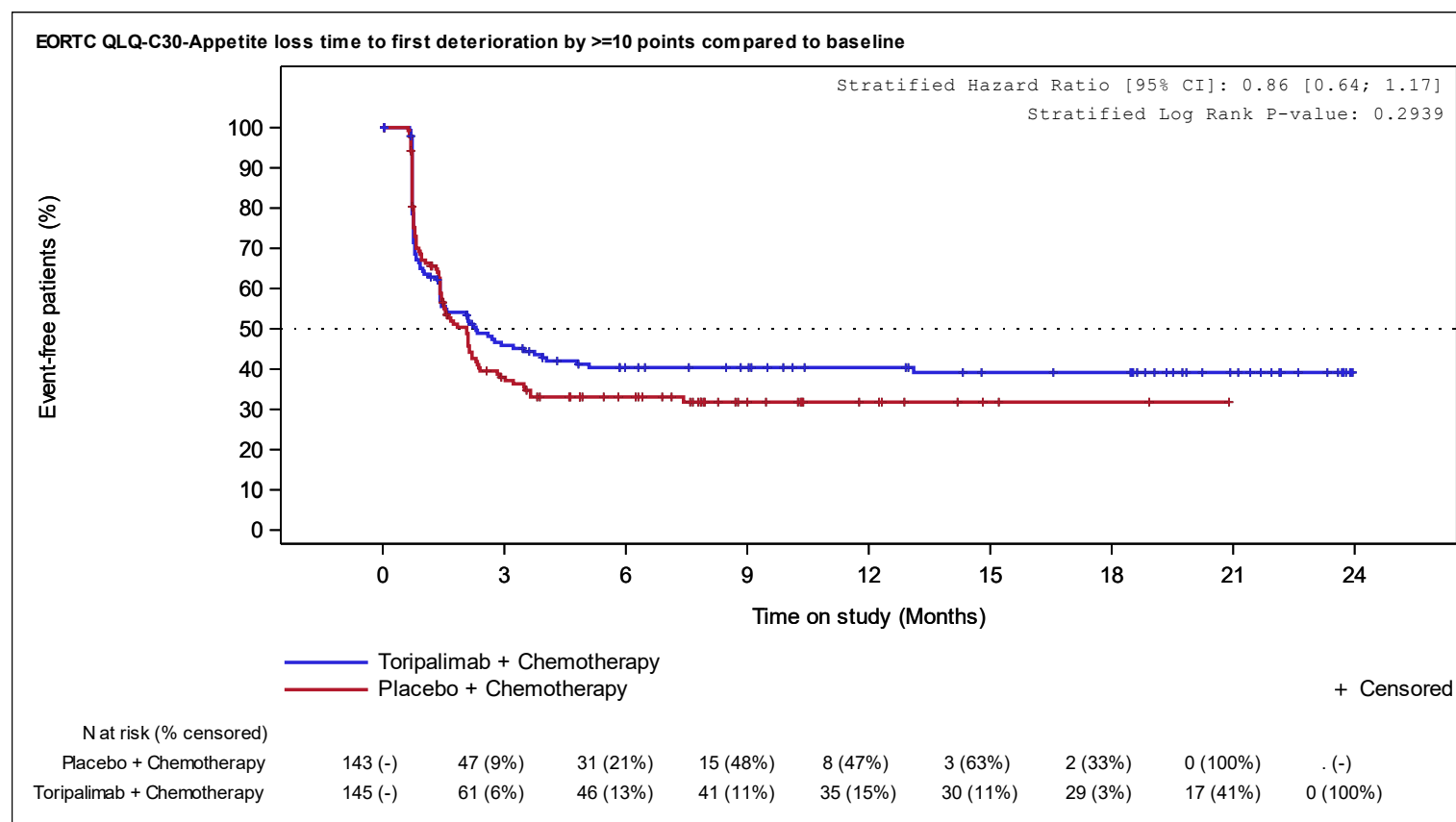
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schlafstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

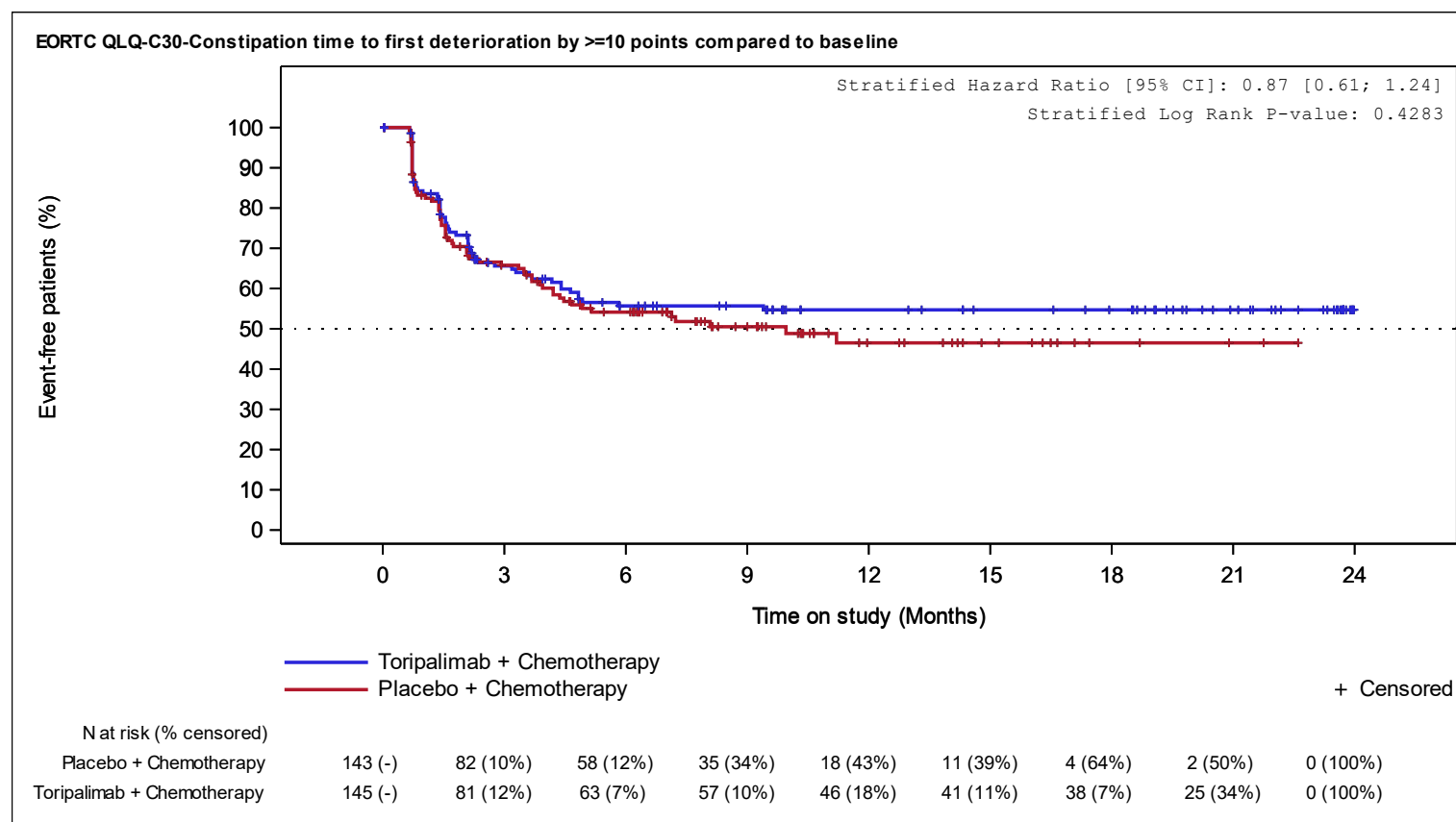
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Appetitverlust des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

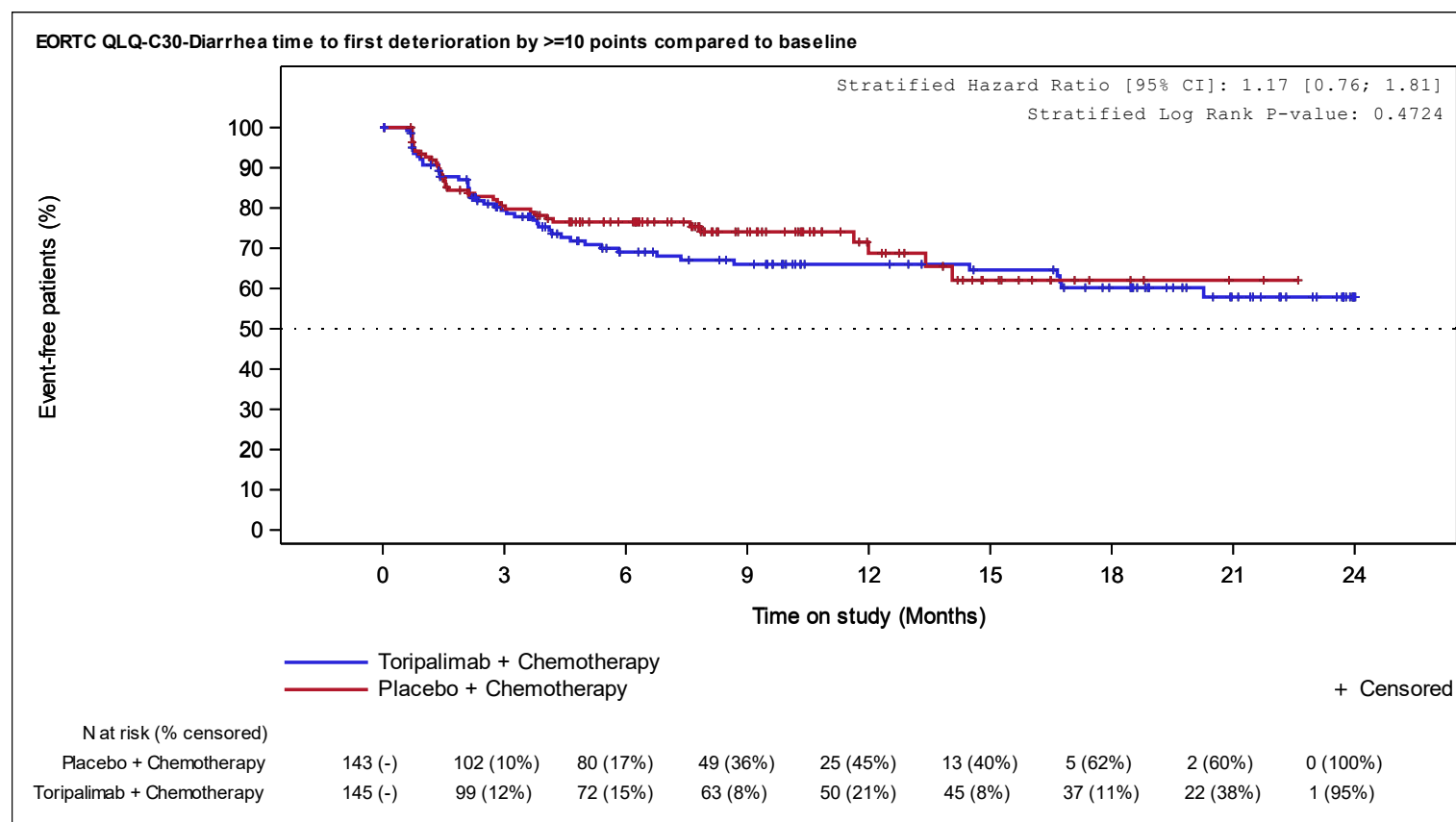
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Verstopfung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

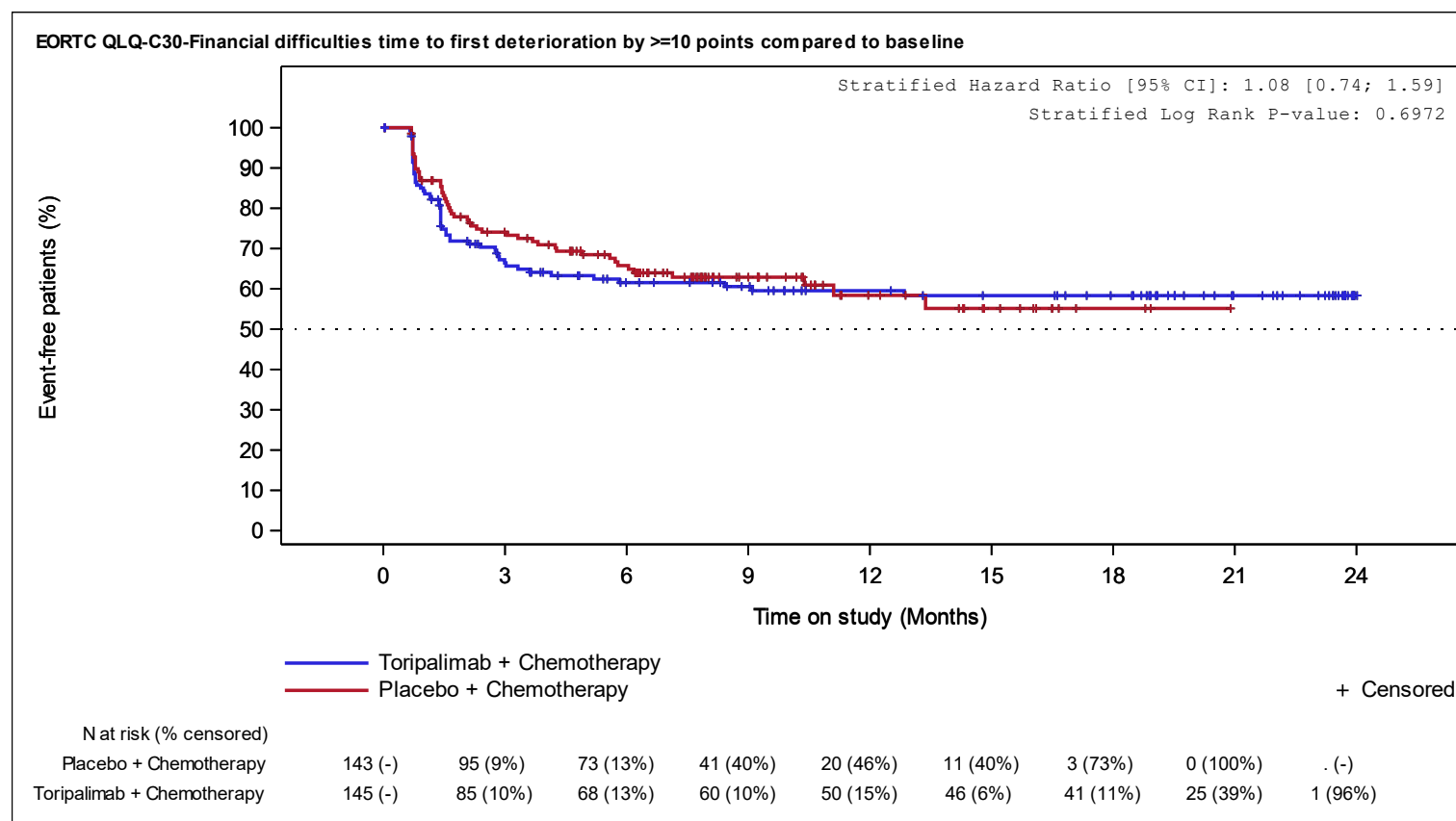
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Diarrhö des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Zeit bis zur ersten Verbesserung

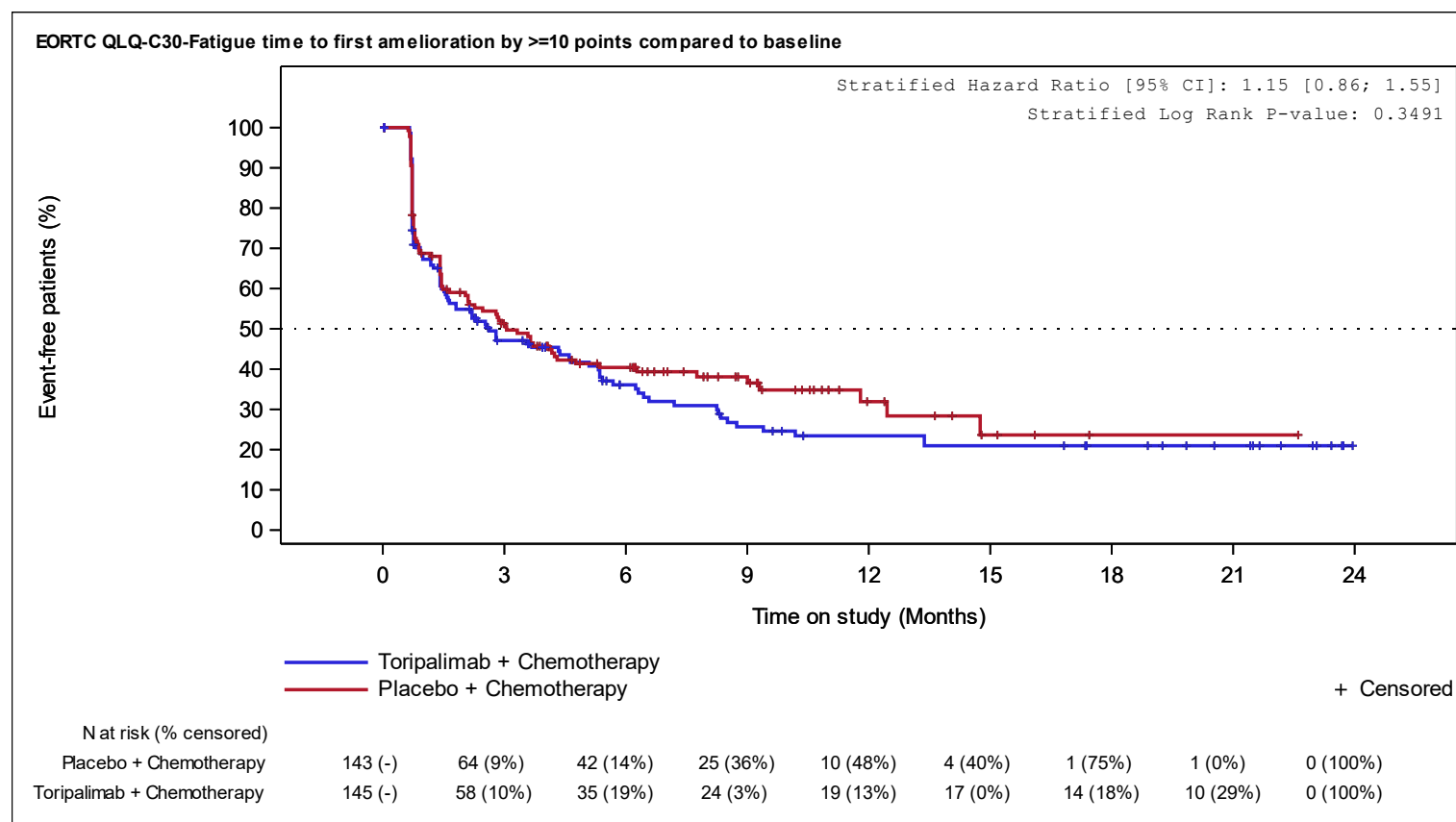
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
EORTC QLQ - C30 – Fatigue					
Datenschnitt: 08.06.2021					
99/145 (68,3)	2,63 [1,54; 4,63]	86/143 (60,1)	3,06 [2,04; 4,76]	1,15 [0,86; 1,55]	0,3491
Datenschnitt: 30.05.2020					
94/145 (64,8)	2,63 [1,54; 4,63]	84/143 (58,7)	3,06 [2,04; 4,76]	1,13 [0,84; 1,52]	0,4401
EORTC QLQ - C30 – Schmerzen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
88/145 (60,7)	1,48 [1,41; 3,25]	90/143 (62,9)	2,04 [1,35; 2,92]	0,94 [0,70; 1,27]	0,6321
Datenschnitt: 30.05.2020					
88/145 (60,7)	1,48 [1,41; 3,25]	88/143 (61,5)	2,04 [1,35; 2,92]	0,97 [0,72; 1,31]	0,8059
EORTC QLQ - C30 – Übelkeit und Erbrechen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	35/143 (24,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,18 [0,74; 1,87]	0,5026
Datenschnitt: 30.05.2020					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	35/143 (24,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,18 [0,74; 1,87]	0,4984
EORTC QLQ - C30 – Dyspnoe					
Datenschnitt: 08.06.2021					
37/145 (25,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	33/143 (23,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,67; 1,74]	0,7452
Datenschnitt: 30.05.2020					
36/145 (24,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,72; 1,89]	0,5259
EORTC QLQ - C30 – Schlafstörungen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
65/145 (44,8)	n.b. [4,70; n.b.]	69/143 (48,3)	6,51 [3,61; n.b.]	0,94 [0,67; 1,32]	0,6357

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Datenschnitt: 30.05.2020					
64/145 (44,1)	n.e. [4,70; n.b.]	68/143 (47,6)	6,51 [3,61; n.b.]	0,95 [0,67; 1,34]	0,6937
<i>EORTC QLQ - C30 – Appetitverlust</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
56/145 (38,6)	n.e. [7,43; n.b.]	47/143 (32,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,22 [0,83; 1,81]	0,3330
Datenschnitt: 30.05.2020					
54/145 (37,2)	n.e. [7,43; n.b.]	47/143 (32,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,21 [0,82; 1,79]	0,3708
<i>EORTC QLQ - C30 – Verstopfung</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	44/143 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,54; 1,28]	0,3993
Datenschnitt: 30.05.2020					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	44/143 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,54; 1,28]	0,4014
<i>EORTC QLQ - C30 – Diarrhö</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
17/145 (11,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	23/143 (16,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,38; 1,33]	0,2685
Datenschnitt: 30.05.2020					
17/145 (11,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	23/143 (16,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,38; 1,33]	0,2685
<i>EORTC QLQ - C30 – Finanzielle Schwierigkeiten</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
84/145 (57,9)	4,11 [2,07; 7,29]	76/143 (53,1)	6,44 [2,79; 11,73]	1,08 [0,79; 1,48]	0,6435
Datenschnitt: 30.05.2020					
83/145 (57,2)	4,11 [2,07; 6,93]	72/143 (50,3)	6,44 [2,79; 11,04]	1,19 [0,87; 1,63]	0,2840

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

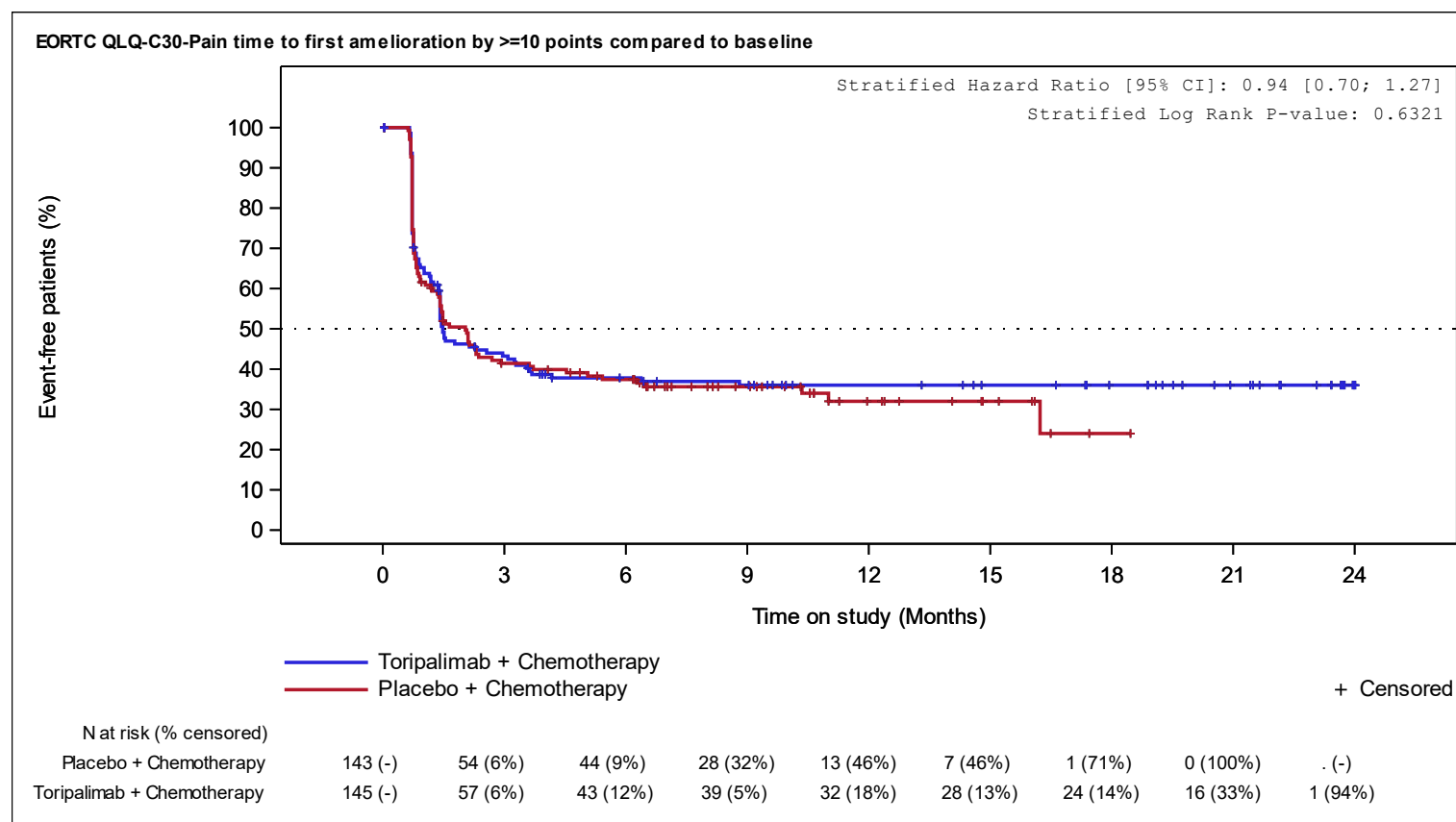
Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Fatigue des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

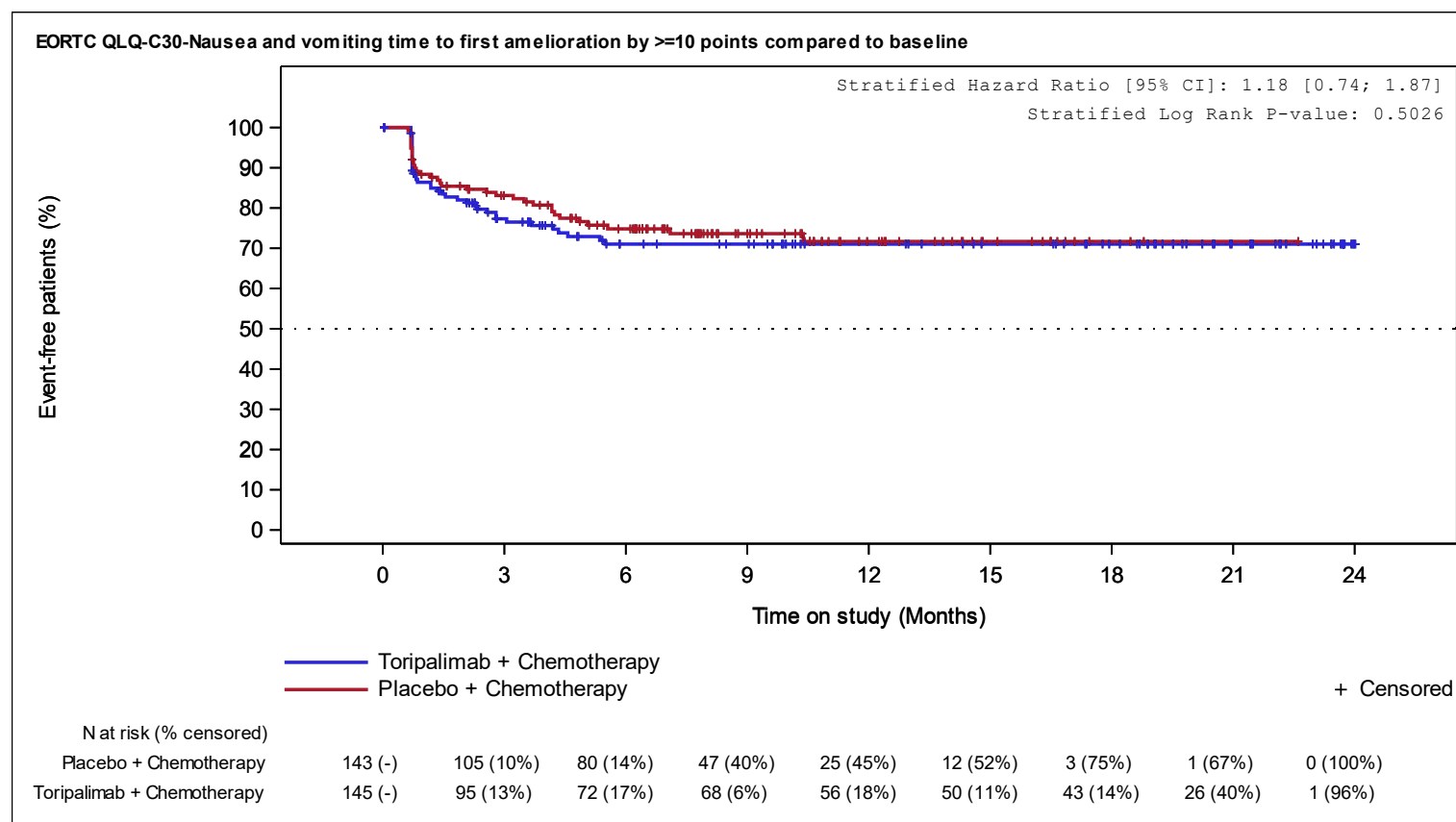
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

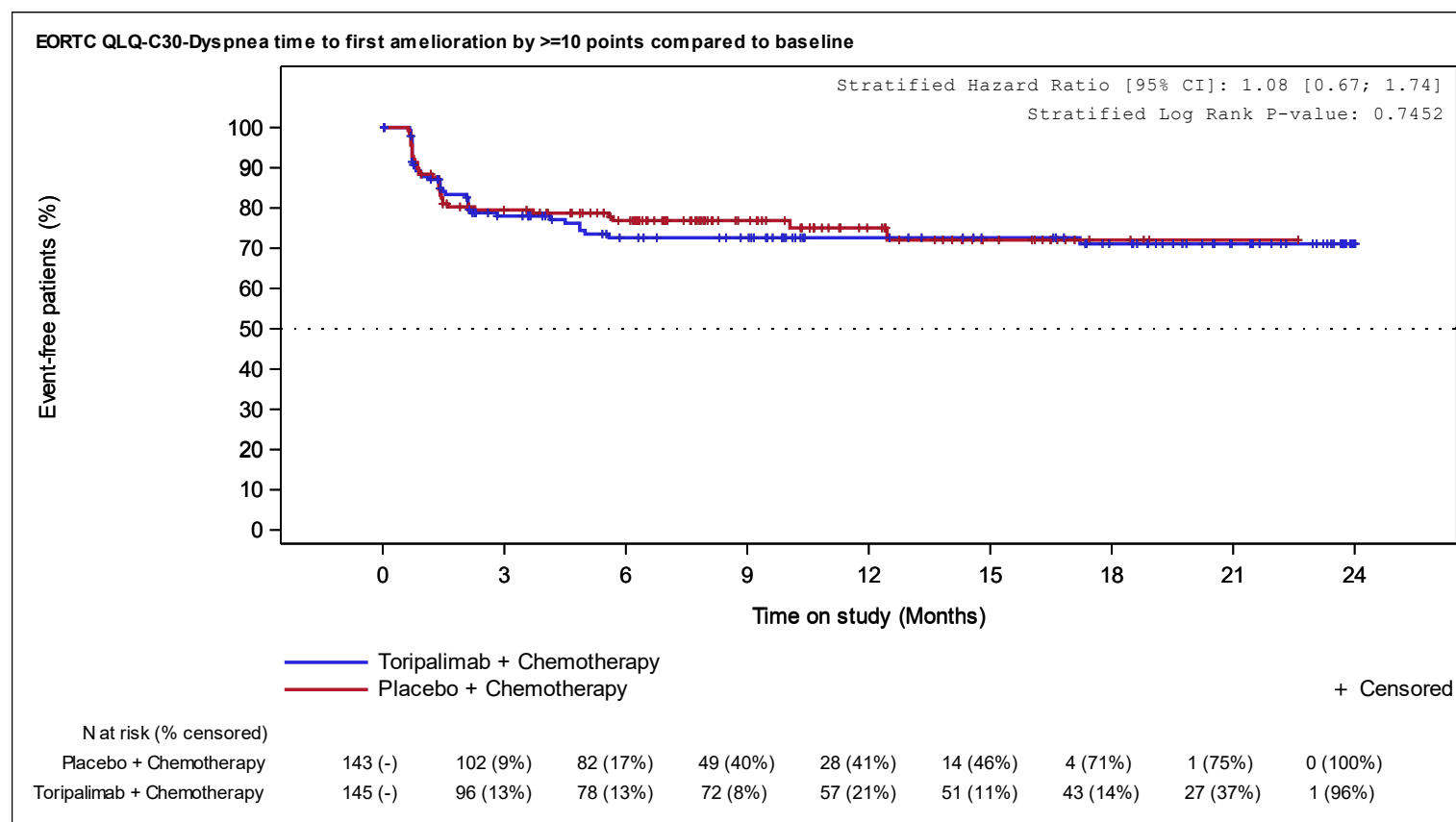
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

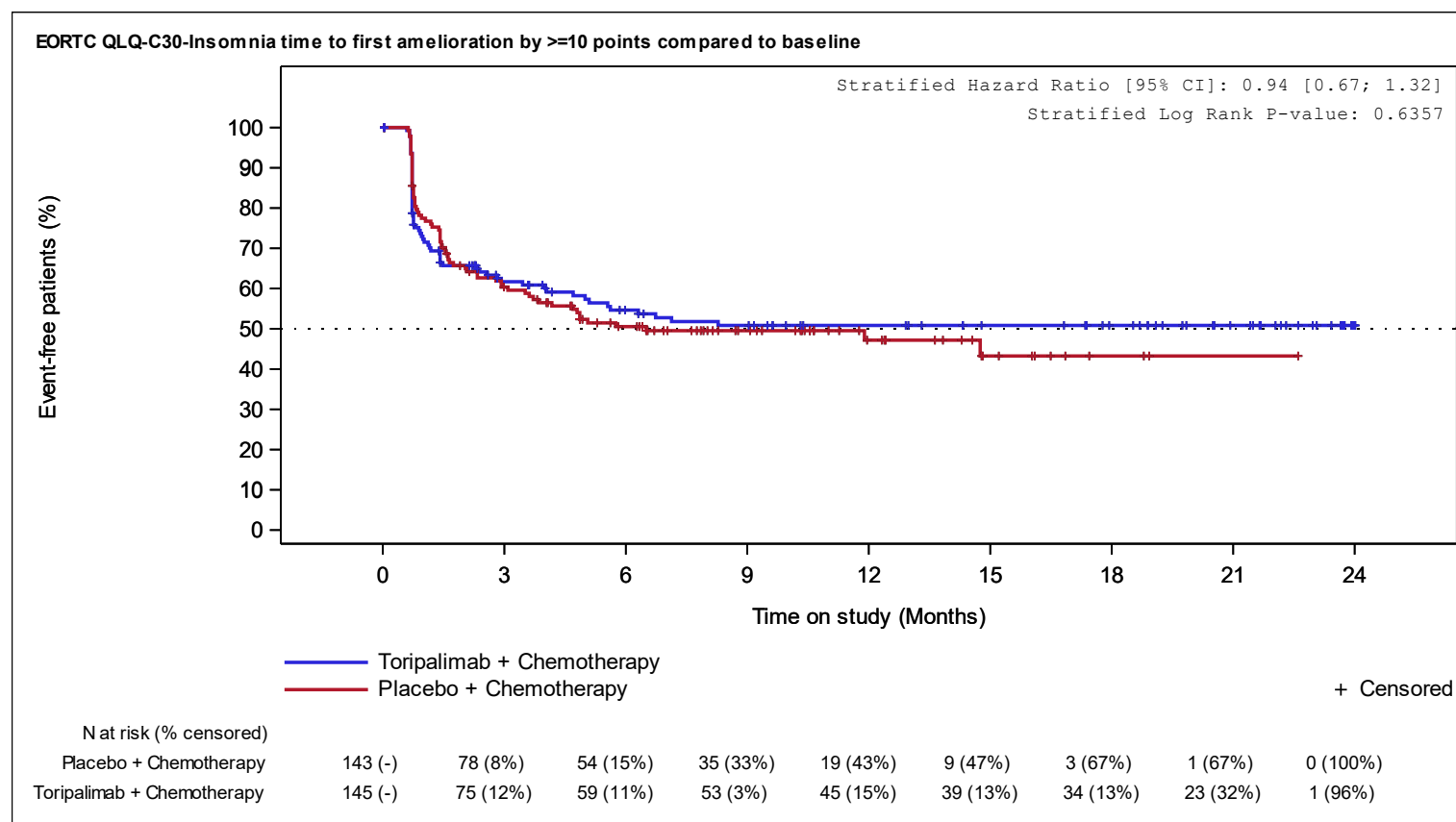
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Übelkeit und Erbrechen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Dyspnoe des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

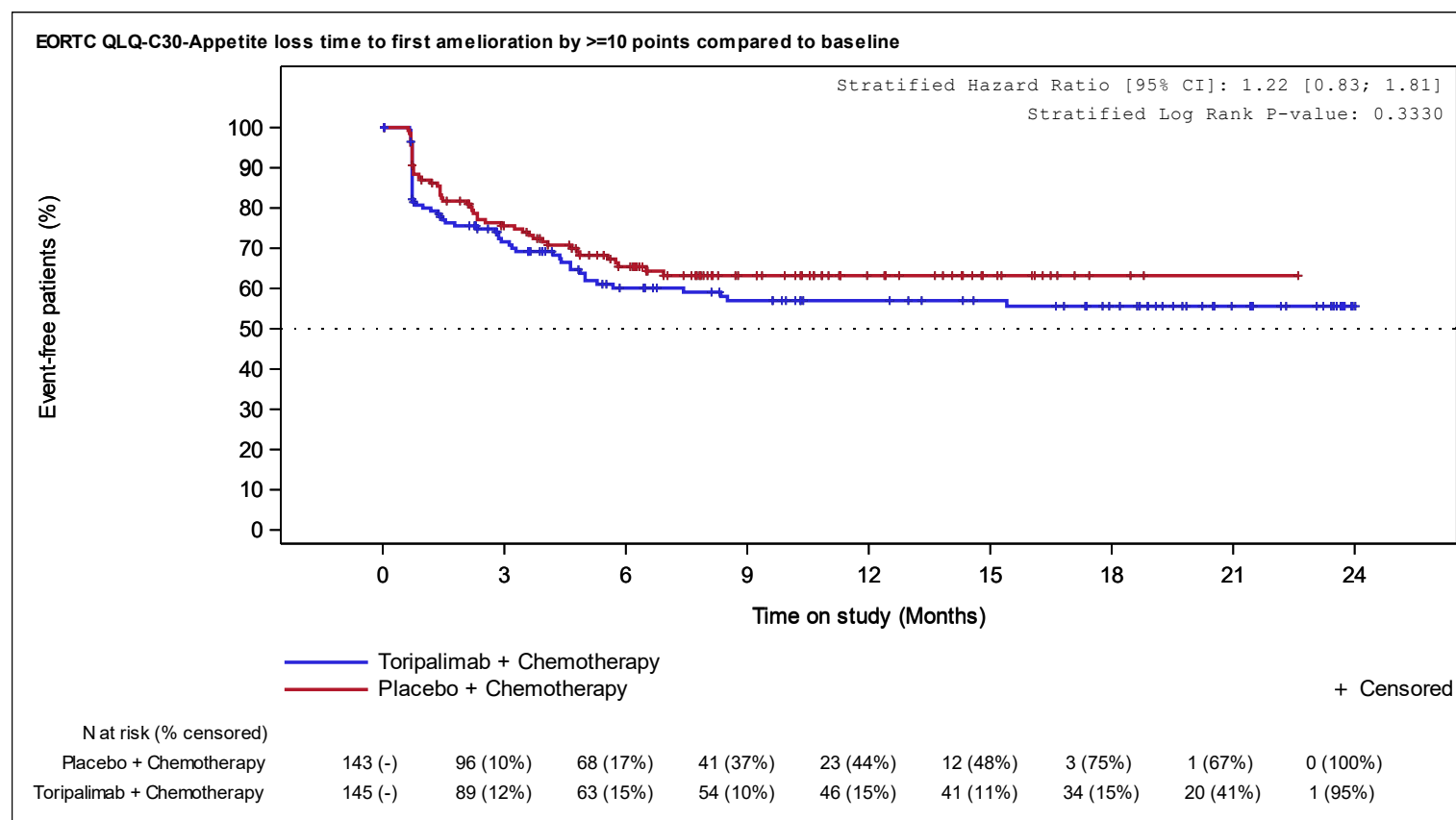
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

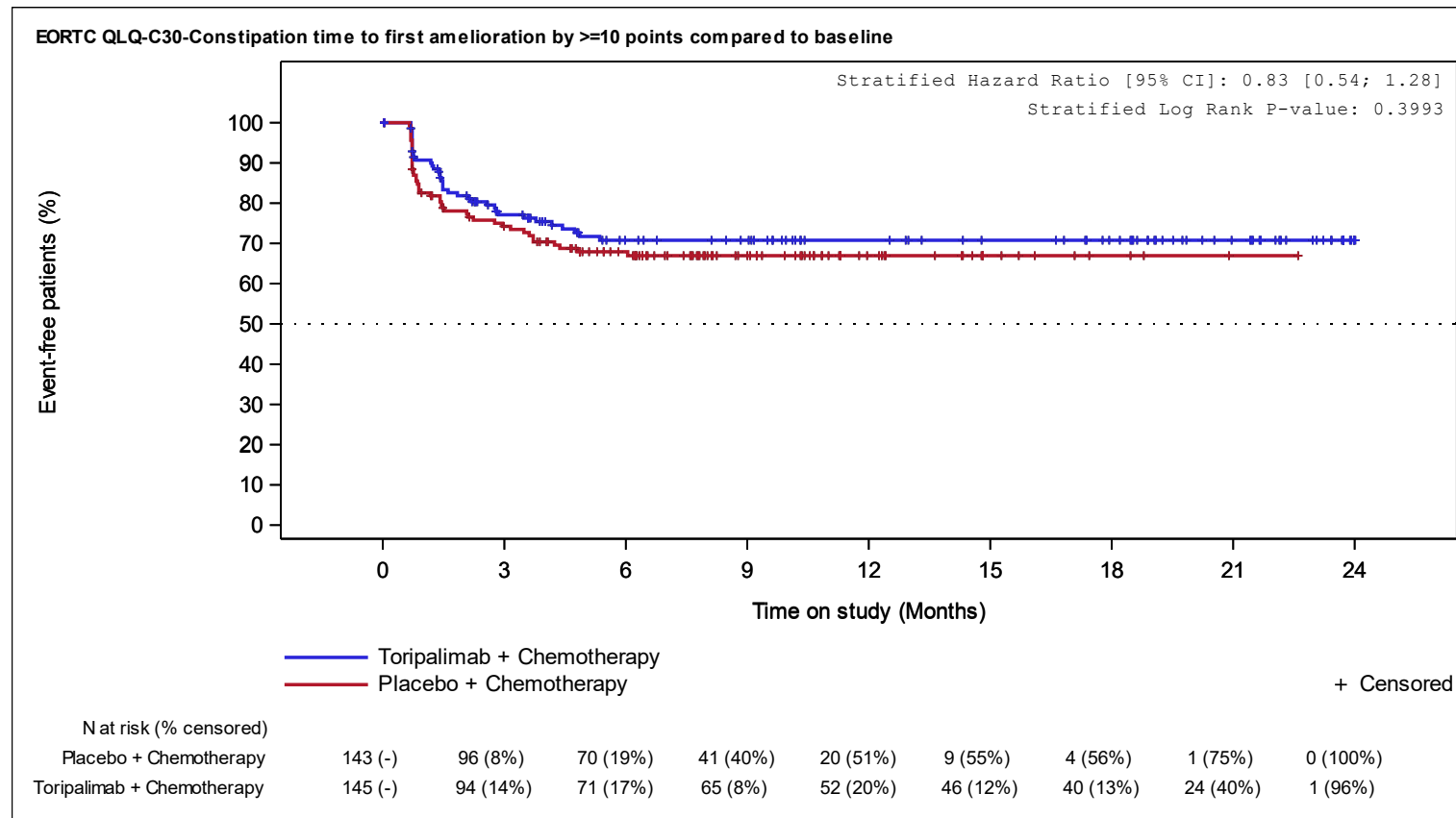
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schlafstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

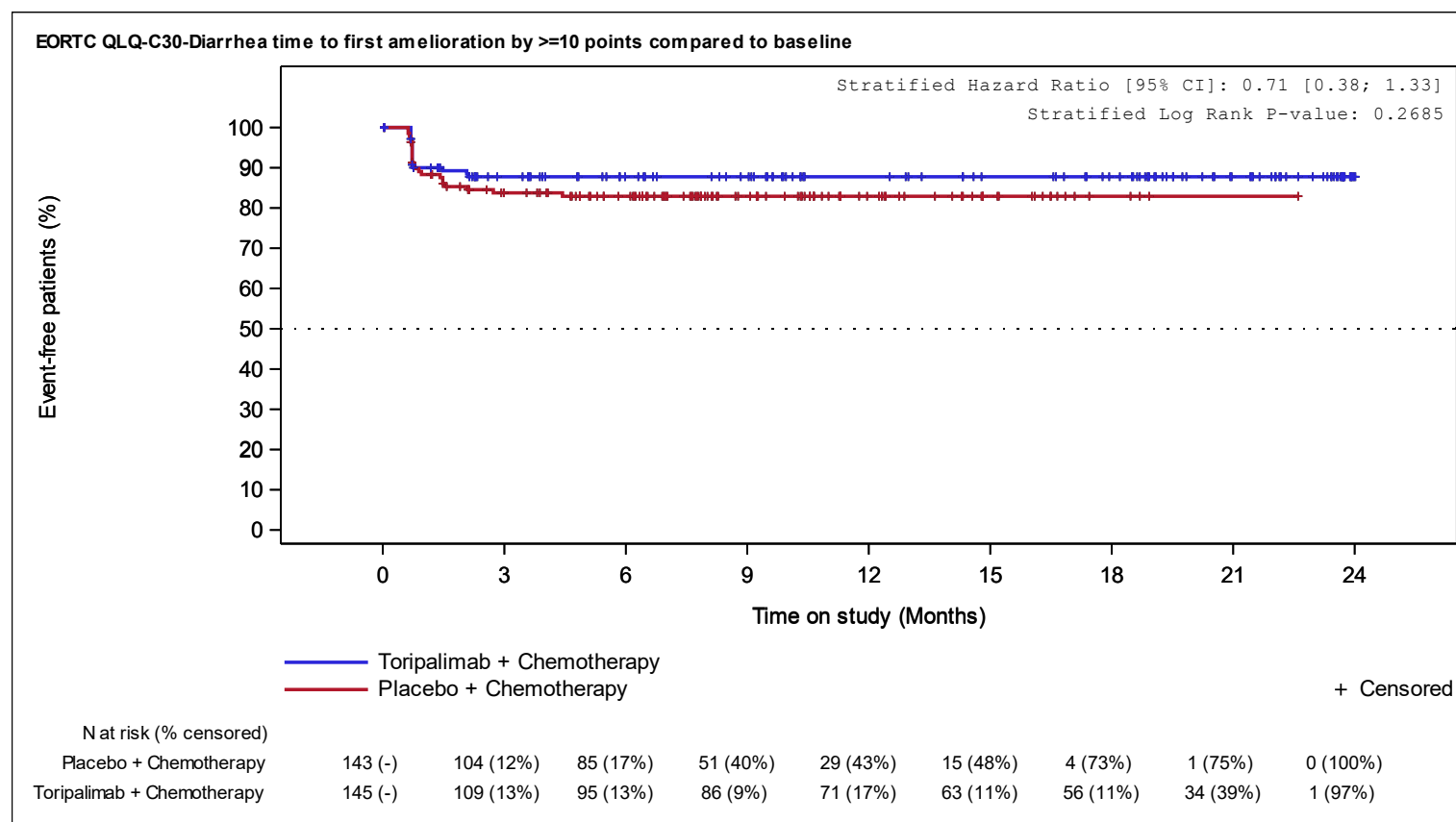
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Appetitverlust des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Verstopfung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

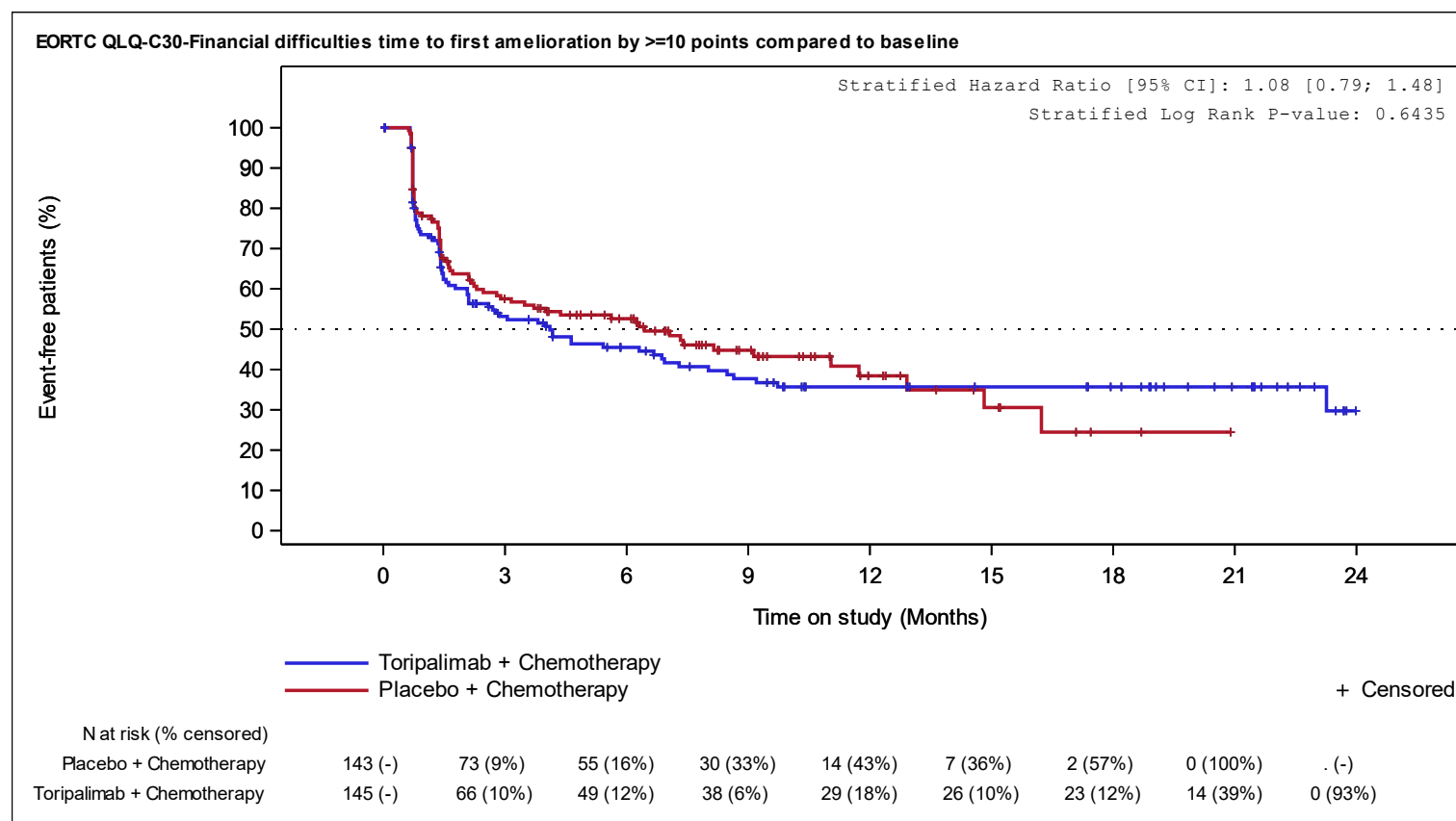
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Diarrhö des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.2.4 EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Der EORTC QLQ - H&N35 ist ein Fragebogen zur Messung von erkrankungsspezifischen Symptomen und der Lebensqualität bei Patienten mit Kopf- und Halskrebserkrankungen. Die Erhebung der Morbidität erfolgt anhand von 15 Skalen (Mundtrockenheit [Xerostomie], Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Ernährungssondeneinsatz, Krankheitsgefühl, Nahrungsergänzungsmiteinnahme, Probleme beim Mundöffnen [Trismus], Schmerzmitteleinnahme, Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme, Gewichtszunahme und Gewichtsabnahme). <i>Datenerhebung:</i> Der EORTC QLQ - H&N35 wurde an Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Es wurde jeweils die Beschwerdesymptomatik der vorangehenden Woche bewertet. Die Mehrheit der Fragen bezüglich der Symptomskalen wurden, je nach Übereinstimmung, jeweils mit Punktwerten von 1 – 4 bewertet. Abweichend stehen zur Beantwortung der 5 Fragen zu Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmiteinnahme, Ernährungssondeneinsatz, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme die Antwortkategorien "ja" oder "nein" zur Verfügung. Zur Auswertung wurden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 – 100 standardisiert. Ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt steht für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens [24]. Im Falle unvollständiger Daten wurde, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt wurden, ein anteiliger Wert berechnet, d. h. der Durchschnitt der beantworteten Items wurde ermittelt und auf die volle Skala hochgerechnet. Für Subskalen, bei denen weniger als 50 % der Items ausgefüllt wurden, galt die Subskala als fehlend [24]. Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) wurde die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch bedeutsamen Veränderung im Vergleich zu Baseline bewertet. Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten Veränderung um ≥ 10 Punkte (MCID) gegenüber Studienbeginn ermittelt wurden [27, 46]. Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft, wenn ihr Baseline-Wert bei ≤ 90 Punkten (für eine mögliche Verschlechterung) und bei ≥ 10 Punkten (für eine mögliche Verbesserung) lag, sie jedoch keine Veränderung von ≥ 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreichten. Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen Erhebung des Endpunktes zensiert, sofern bis dahin keine Veränderung um ≥ 10 Punkte eingetreten war. Auch Todesfälle wurden als zensierte Beobachtungen in die Analyse einbezogen.

Studie	Operationalisierung
	<i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Es wurde zusätzlich zur Operationalisierung Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung eine stetige Analyse berechnet. Die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 08.06.2021 sind in Anhang 4-G dargestellt. <u>Definition</u> Siehe die Definitionen der maßgeblichen Analyse. <u>Datenerhebung</u> Im Falle unvollständiger Daten wurde ein anteiliger Wert berechnet, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt waren. Dabei wurde der Durchschnitt der beantworteten Items ermittelt und auf die gesamte Skala hochgerechnet. Wurden weniger als 50 % der Items einer Subskala ausgefüllt, galt diese Subskala als fehlend [23]. Weitere Details siehe Datenerhebung der maßgeblichen Analyse. <u>Datenanalyse</u> Der Behandlungseffekt, beurteilt anhand der mittleren Änderung gegenüber Baseline der patientenberichteten Symptomskalen des EORTC QLQ - H&N35 und dem zugehörigen 95 %-KI, wurde mithilfe des MMRM geschätzt. Hierzu erfolgte eine Adjustierung nach der Behandlungsgruppe und den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) sowie den Baseline-Werten des jeweiligen Endpunkts und dem Auswertungszeitpunkt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird in Form von Hedges'g berichtet. Ein beobachteter Effekt wurde als klinisch relevant eingestuft, wenn das 95 %-KI des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 – 0,2 lag. <u>Analysepopulation und relevante Datenschnitte</u> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021.
	ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SAP: Statistischer Analyseplan.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben) RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-33 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) erfolgte ab diesem Zeitpunkt die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ - H&N35 unverblindet. Dementsprechend besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen).

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten des EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	145/145 (100)	143/143 (100)
Zyklus 1	145/145 (100)	143/143 (100)
Zyklus 2	141/145 (97,2)	138/143 (96,5)
Zyklus 3	137/145 (94,5)	133/143 (93,0)
Zyklus 4	134/145 (92,4)	130/143 (90,9)
Zyklus 5	126/145 (86,9)	126/143 (88,1)
Zyklus 6	123/145 (84,8)	125/143 (87,4)
Zyklus 7	114/145 (78,6)	117/143 (81,8)
Zyklus 8	110/145 (75,9)	114/143 (79,7)
Zyklus 9	105/145 (72,4)	106/143 (74,1)
Zyklus 10	104/145 (71,7)	97/143 (67,8)
Zyklus 11	99/145 (68,3)	85/143 (59,4)
Zyklus 12	99/145 (68,3)	74/143 (51,7)
Zyklus 13	94/145 (64,8)	64/143 (44,8)
Zyklus 14	93/145 (64,1)	58/143 (40,6)
Zyklus 15	83/145 (57,2)	47/143 (32,9)
Zyklus 16	79/145 (54,5)	42/143 (29,4)
Zyklus 17	78/145 (53,8)	39/143 (27,3)
Zyklus 18	77/145 (53,1)	35/143 (24,5)
Zyklus 19	76/145 (52,4)	32/143 (22,4)
Zyklus 20	73/145 (50,3)	25/143 (17,5)
Zyklus 21	73/145 (50,3)	22/143 (15,4)
Zyklus 22	70/145 (48,3)	16/143 (11,2)
Zyklus 23	69/145 (47,6)	12/143 (8,4)

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b
	n/N (%)	n/N (%)
Zyklus 24	69/145 (47,6)	9/143 (6,3)
Zyklus 25	65/145 (44,8)	7/143 (4,9)
Zyklus 26	60/145 (41,4)	6/143 (4,2)
Zyklus 27	57/145 (39,3)	5/143 (3,5)
Zyklus 28	48/145 (33,1)	4/143 (2,8)
Zyklus 29	42/145 (29,0)	3/143 (2,1)
Zyklus 30	37/145 (25,5)	2/143 (1,4)
Zyklus 31	31/145 (21,4)	1/143 (0,7)
Zyklus 32	28/145 (19,3)	0
Zyklus 33	22/145 (15,2)	0
Zyklus 34	17/145 (11,7)	0
Zyklus 35	7/145 (4,8)	0
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).		

Tabelle 4-34 stellt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ - H&N35 dar. In Zyklus 10 erreichten die Rücklaufquoten erstmalig in einem der Behandlungsarme weniger als 70 % (Placebo-Arm: 67,8 %).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

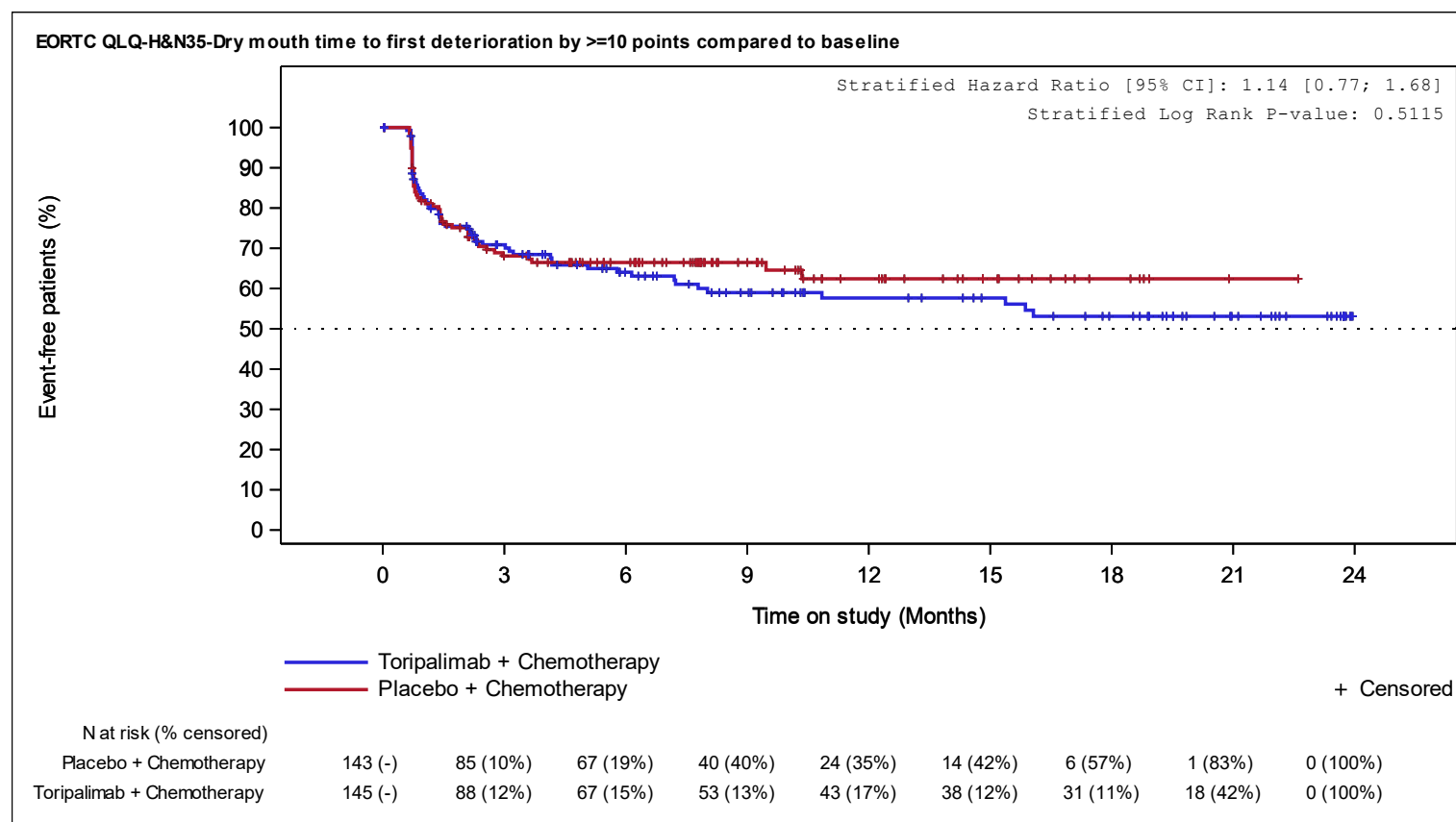
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
EORTC QLQ - H&N35 – Mundtrockenheit (Xerostomie)					
Datenschnitt: 08.06.2021					
57/145 (39,3)	n.e. [8,02; n.b.]	47/143 (32,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,77; 1,68]	0,5115
Datenschnitt: 30.05.2020					
52/145 (35,9)	n.e. [8,02; n.b.]	47/143 (32,9)	n.e. [10,35; n.b.]	1,08 [0,73; 1,61]	0,6937
EORTC QLQ - H&N35 – Gefühlsstörungen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
85/145 (58,6)	3,29 [2,56; 5,06]	82/143 (57,3)	3,15 [2,20; 4,73]	0,99 [0,73; 1,34]	0,9107
Datenschnitt: 30.05.2020					
84/145 (57,9)	3,29 [2,56; 5,06]	81/143 (56,6)	3,15 [2,20; 4,73]	1,00 [0,74; 1,37]	0,9932
EORTC QLQ - H&N35 – Sprachprobleme					
Datenschnitt: 08.06.2021					
91/145 (62,8)	3,65 [2,92; 4,40]	88/143 (61,5)	2,23 [1,61; 4,30]	0,88 [0,66; 1,18]	0,3878
Datenschnitt: 30.05.2020					
87/145 (60,0)	3,65 [2,92; 4,40]	87/143 (60,8)	2,23 [1,61; 4,30]	0,87 [0,64; 1,17]	0,3358

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Husten</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
57/145 (39,3)	n.e. [11,70; n.b.]	68/143 (47,6)	6,37 [3,75; n.b.]	0,74 [0,52; 1,06]	0,0879
Datenschnitt: 30.05.2020					
52/145 (35,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	67/143 (46,9)	6,37 [3,75; n.b.]	0,74 [0,51; 1,06]	0,0838
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Ernährungssondeneinsatz</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
11/145 (7,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,36 [0,54; 3,38]	0,5144
Datenschnitt: 30.05.2020					
10/145 (6,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,27 [0,50; 3,22]	0,6160
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Krankheitsgefühl</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
61/145 (42,1)	n.e. [4,24; n.b.]	66/143 (46,2)	8,80 [2,40; n.b.]	0,82 [0,57; 1,16]	0,2531
Datenschnitt: 30.05.2020					
59/145 (40,7)	n.e. [4,24; n.b.]	65/143 (45,5)	n.e. [2,40; n.b.]	0,83 [0,58; 1,18]	0,2865
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Nahrungsergänzungsmittelleinnahme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
55/145 (37,9)	n.b. [19,81; n.b.]	58/143 (40,6)	n.e. [3,52; n.b.]	0,92 [0,64; 1,34]	0,6562
Datenschnitt: 30.05.2020					
54/145 (37,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	58/143 (40,6)	n.e. [3,52; n.b.]	0,93 [0,64; 1,34]	0,6638
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme beim Mundöffnen (Trismus)</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
58/145 (40,0)	21,95 [10,02; n.b.]	58/143 (40,6)	n.e. [9,36; n.b.]	0,84 [0,58; 1,22]	0,3435
Datenschnitt: 30.05.2020					
51/145 (35,2)	n.e. [10,02; n.b.]	56/143 (39,2)	10,55 [9,36; n.b.]	0,82 [0,56; 1,20]	0,2890

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzmitteleinnahme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
30/145 (20,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	18/143 (12,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,79; 2,62]	0,2312
Datenschnitt: 30.05.2020					
27/145 (18,6)	n.e. [13,90; n.b.]	18/143 (12,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,46 [0,80; 2,67]	0,2170
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzen</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
44/145 (30,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	51/143 (35,7)	n.e. [11,53; n.b.]	0,81 [0,54; 1,21]	0,2987
Datenschnitt: 30.05.2020					
44/145 (30,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	49/143 (34,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,58; 1,31]	0,4983
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Klebriger Speichel</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
59/145 (40,7)	n.e. [8,48; n.b.]	63/143 (44,1)	n.e. [3,48; n.b.]	0,80 [0,56; 1,15]	0,2210
Datenschnitt: 30.05.2020					
56/145 (38,6)	n.e. [8,48; n.b.]	63/143 (44,1)	9,69 [3,48; n.b.]	0,79 [0,55; 1,13]	0,1930
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schluckprobleme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
48/145 (33,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	55/143 (38,5)	n.e. [8,02; n.b.]	0,74 [0,50; 1,10]	0,1348
Datenschnitt: 30.05.2020					
45/145 (31,0)	15,05 [15,05; n.b.]	55/143 (38,5)	12,98 [8,02; n.b.]	0,73 [0,49; 1,09]	0,1191
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Zahnprobleme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
56/145 (38,6)	n.e. [6,28; n.b.]	52/143 (36,4)	20,14 [8,80; n.b.]	1,09 [0,75; 1,60]	0,6490
Datenschnitt: 30.05.2020					
55/145 (37,9)	15,67 [6,28; n.b.]	49/143 (34,3)	n.e. [8,80; n.b.]	1,17 [0,80; 1,73]	0,4177

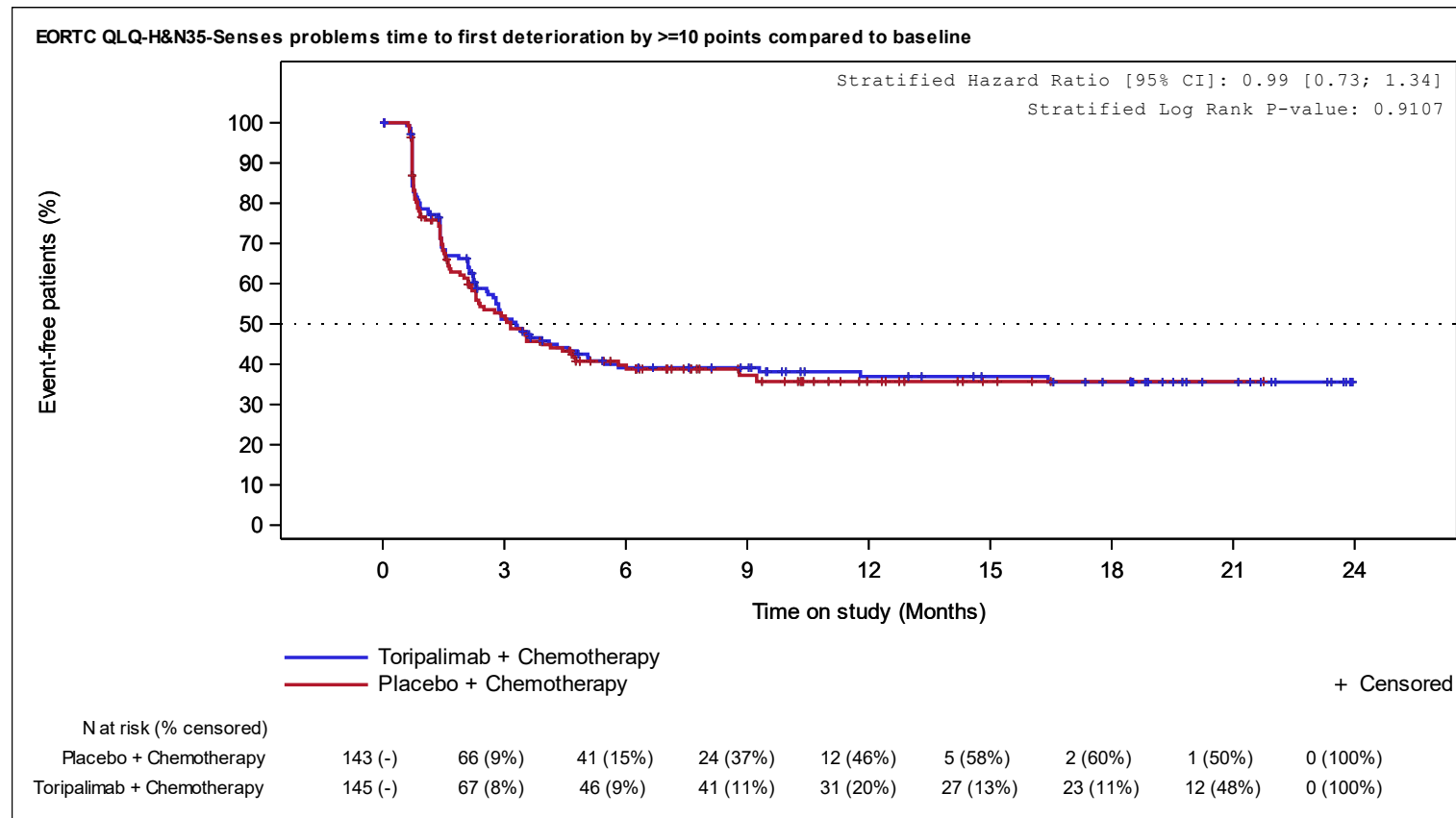
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtszunahme					
Datenschnitt: 08.06.2021					
103/145 (71,0)	3,94 [3,19; 4,80]	87/143 (60,8)	4,37 [3,75; 5,32]	1,18 [0,88; 1,58]	0,2875
Datenschnitt: 30.05.2020					
99/145 (68,3)	3,94 [3,19; 4,80]	85/143 (59,4)	4,37 [3,75; 5,32]	1,19 [0,89; 1,60]	0,2672
EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtsabnahme					
Datenschnitt: 08.06.2021					
50/145 (34,5)	n.e. [19,25; n.b.]	46/143 (32,2)	n.e. [16,76; n.b.]	0,93 [0,62; 1,40]	0,7184
Datenschnitt: 30.05.2020					
43/145 (29,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	45/143 (31,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,61; 1,41]	0,7131
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b. Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ - H&N35 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

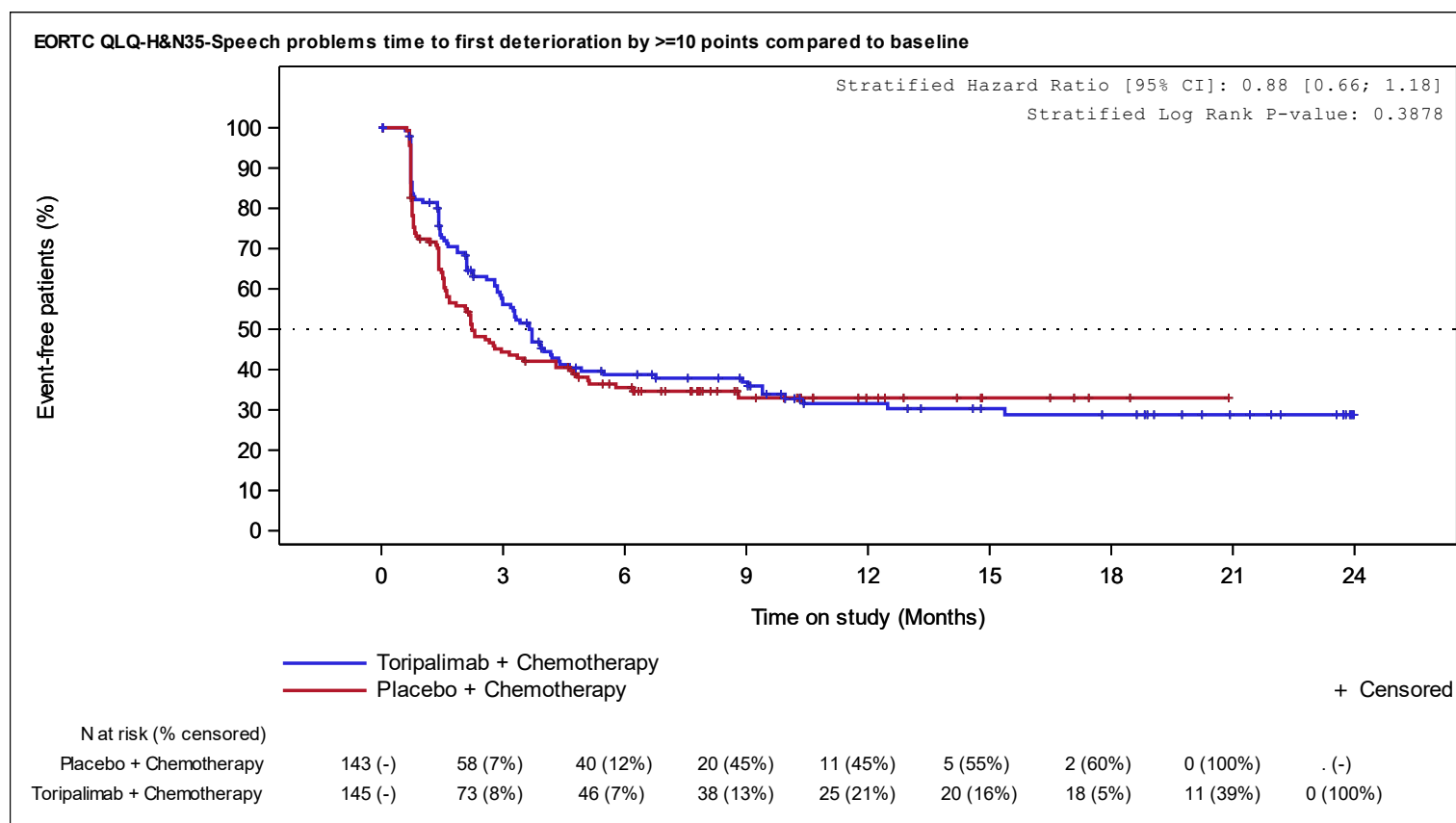
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Mundtrockenheit (Xerostomie) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gefühlsstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

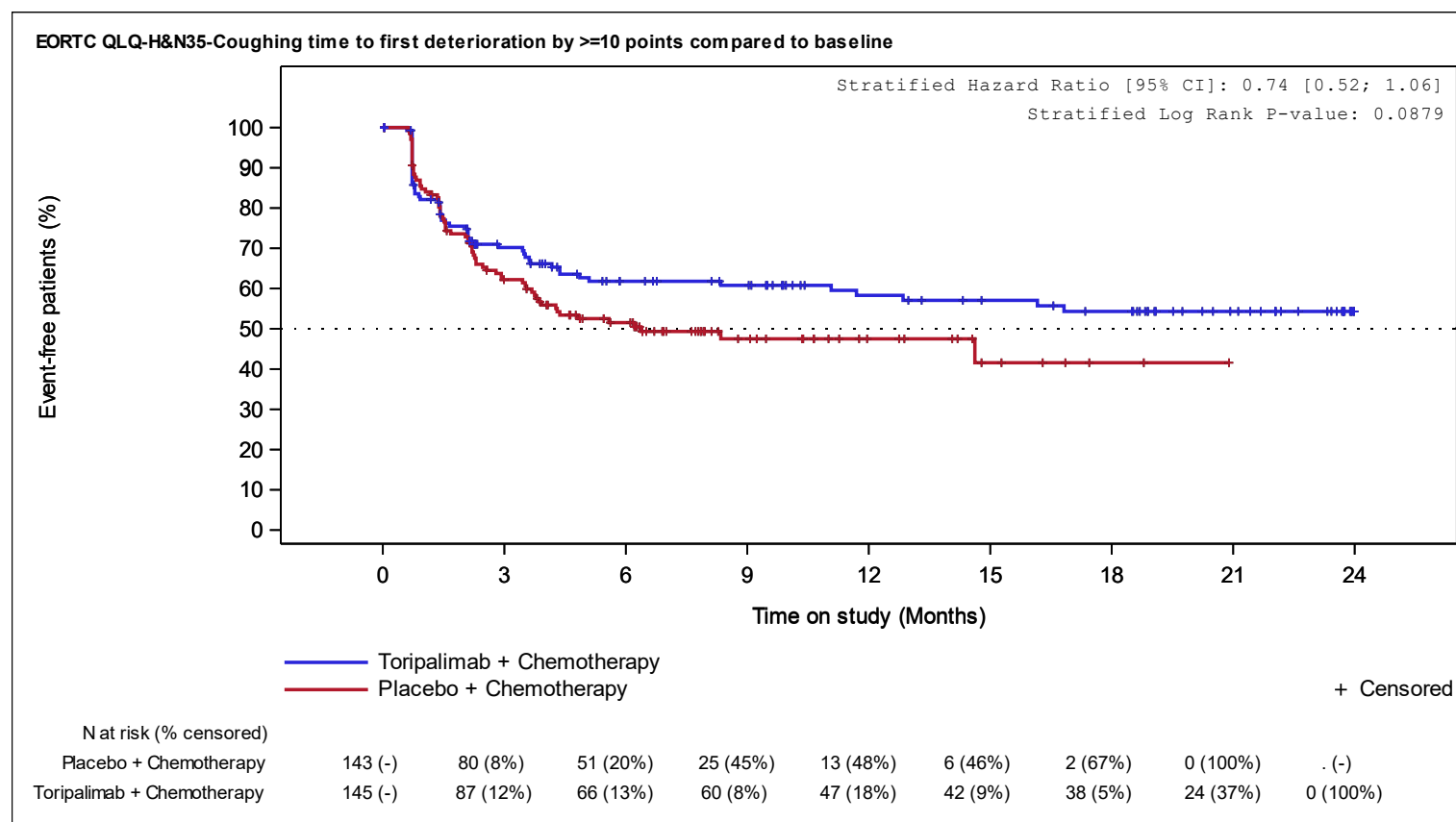
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Sprachprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

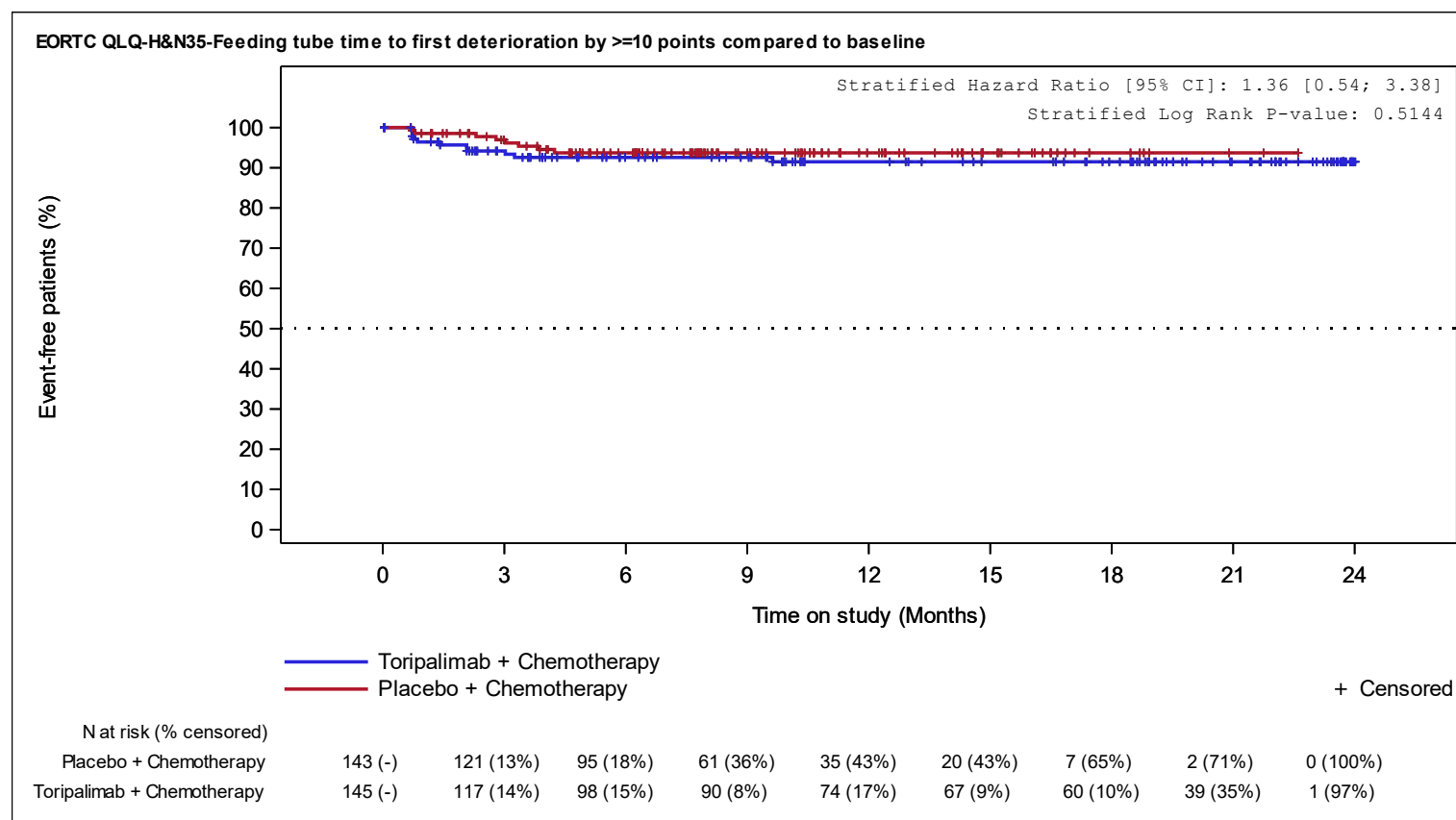
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Husten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

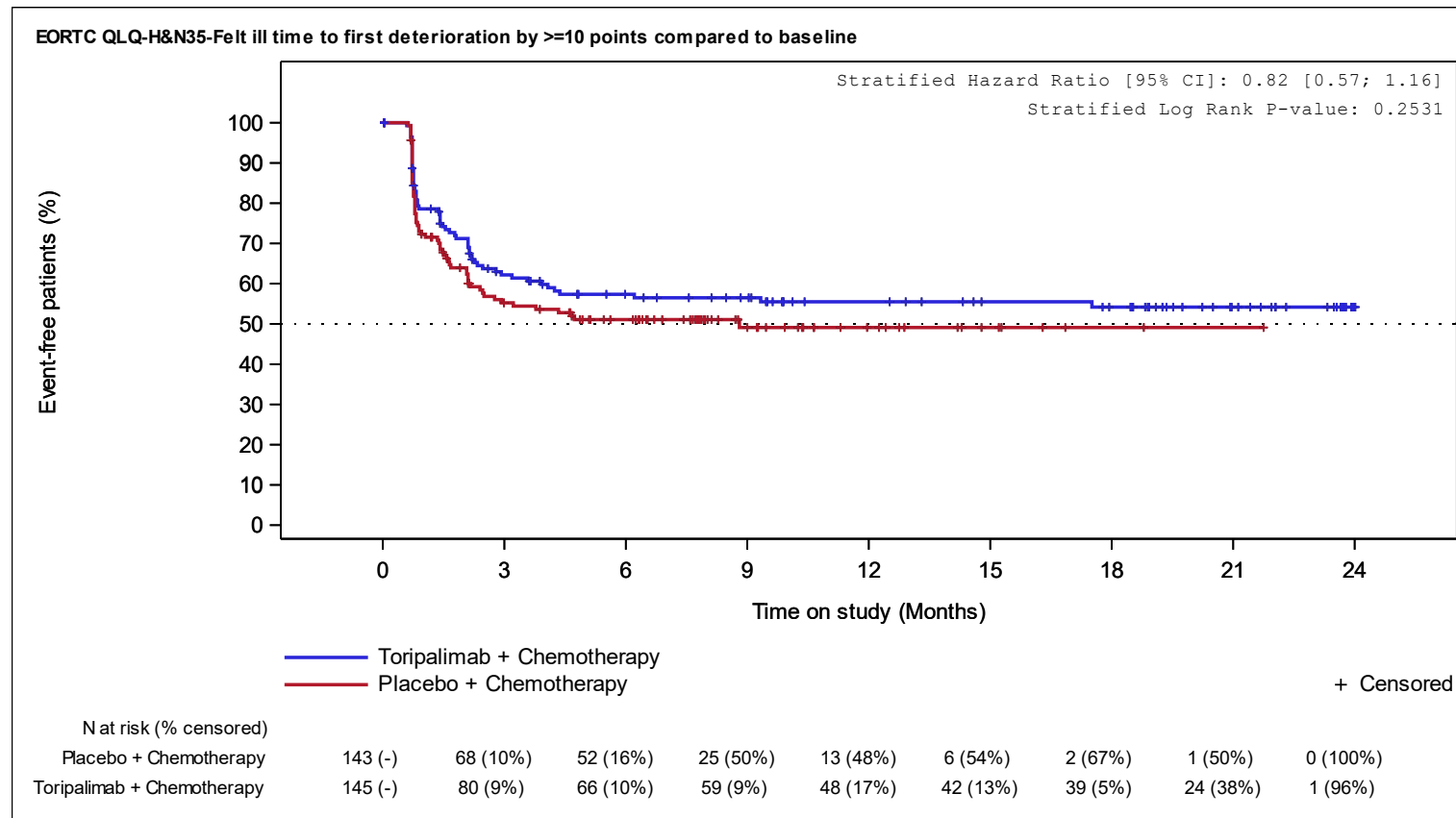
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Ernährungssondeneinsatz des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)
– Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

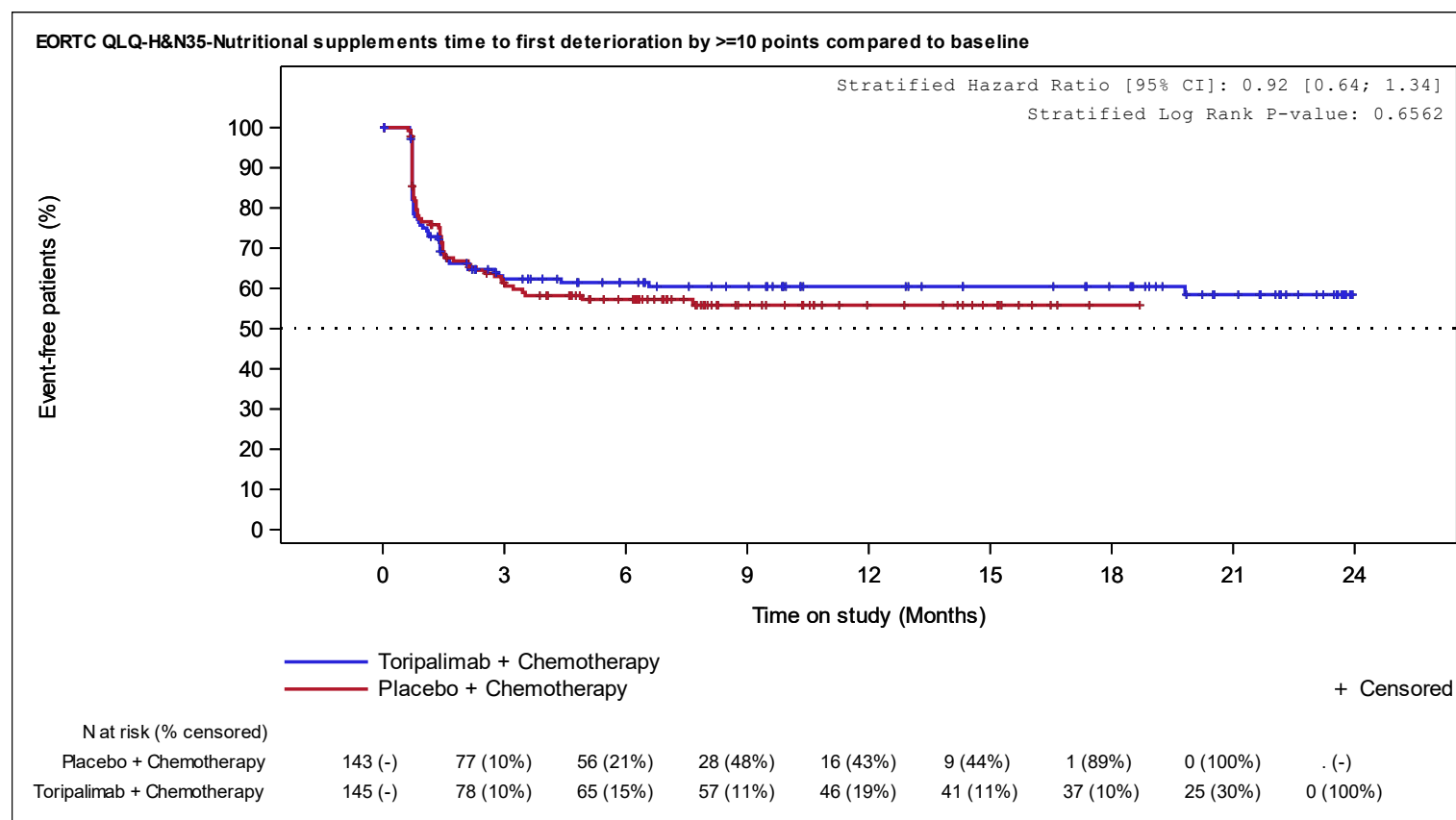
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

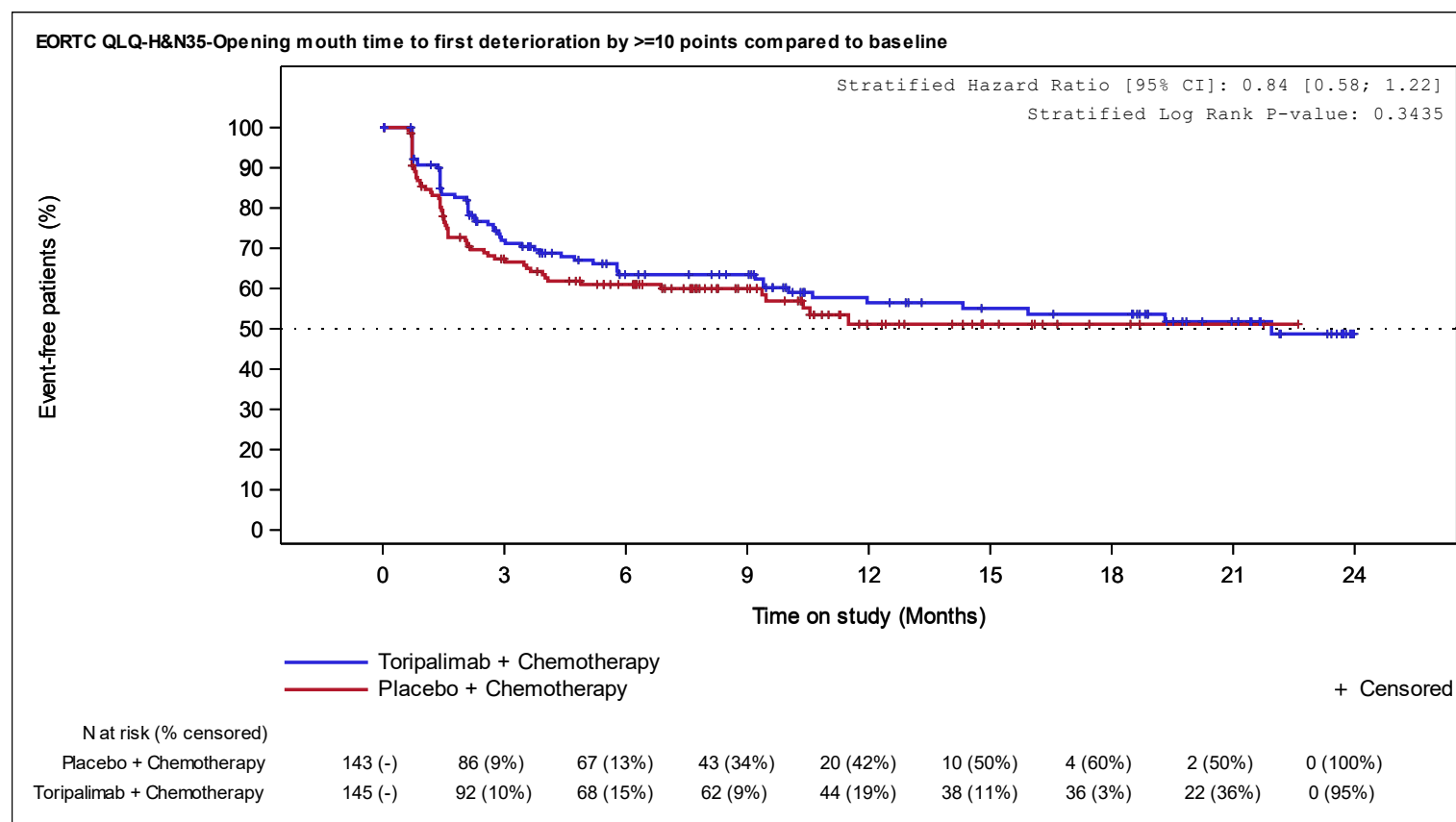
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Krankheitsgefühl des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



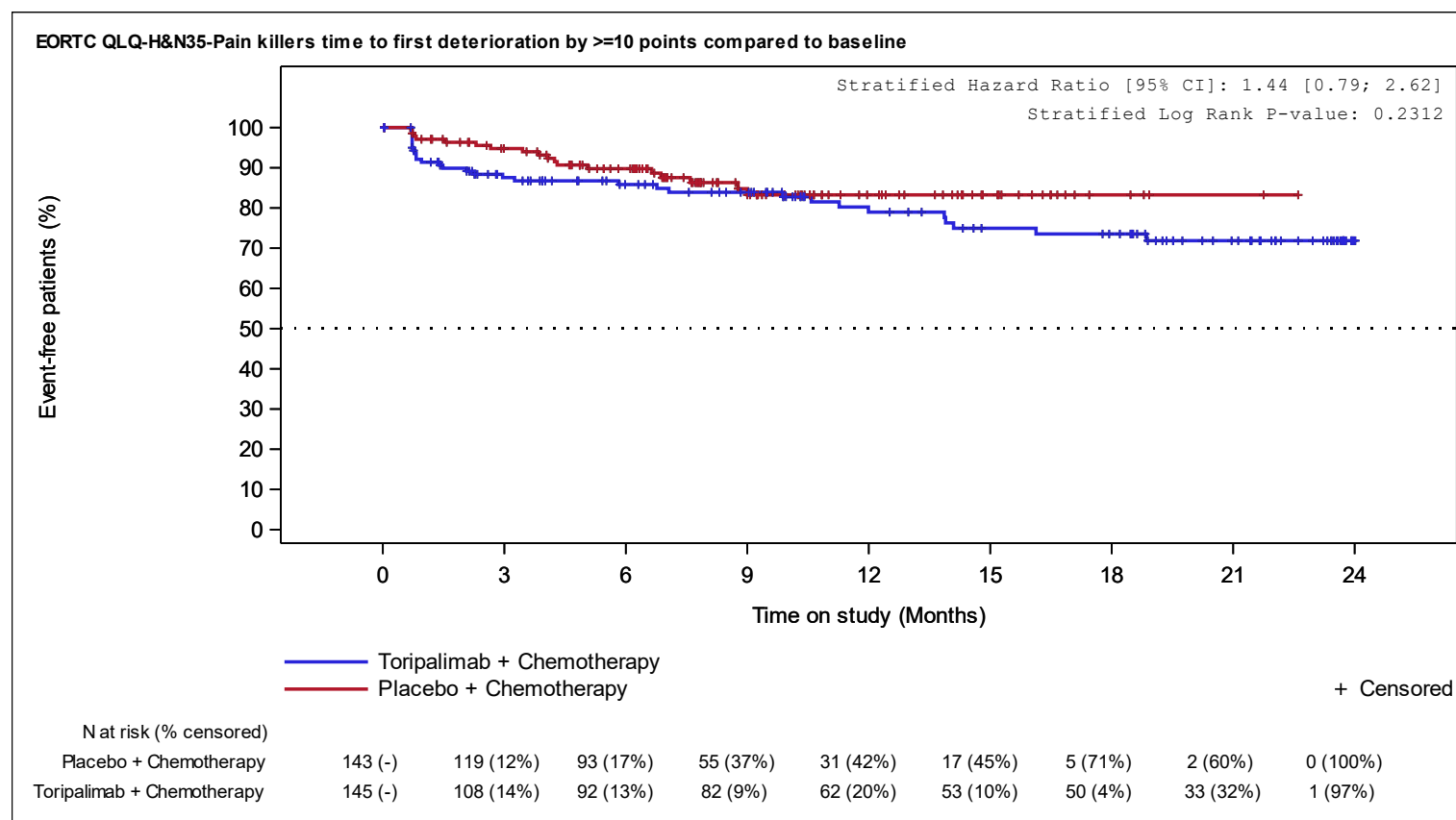
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

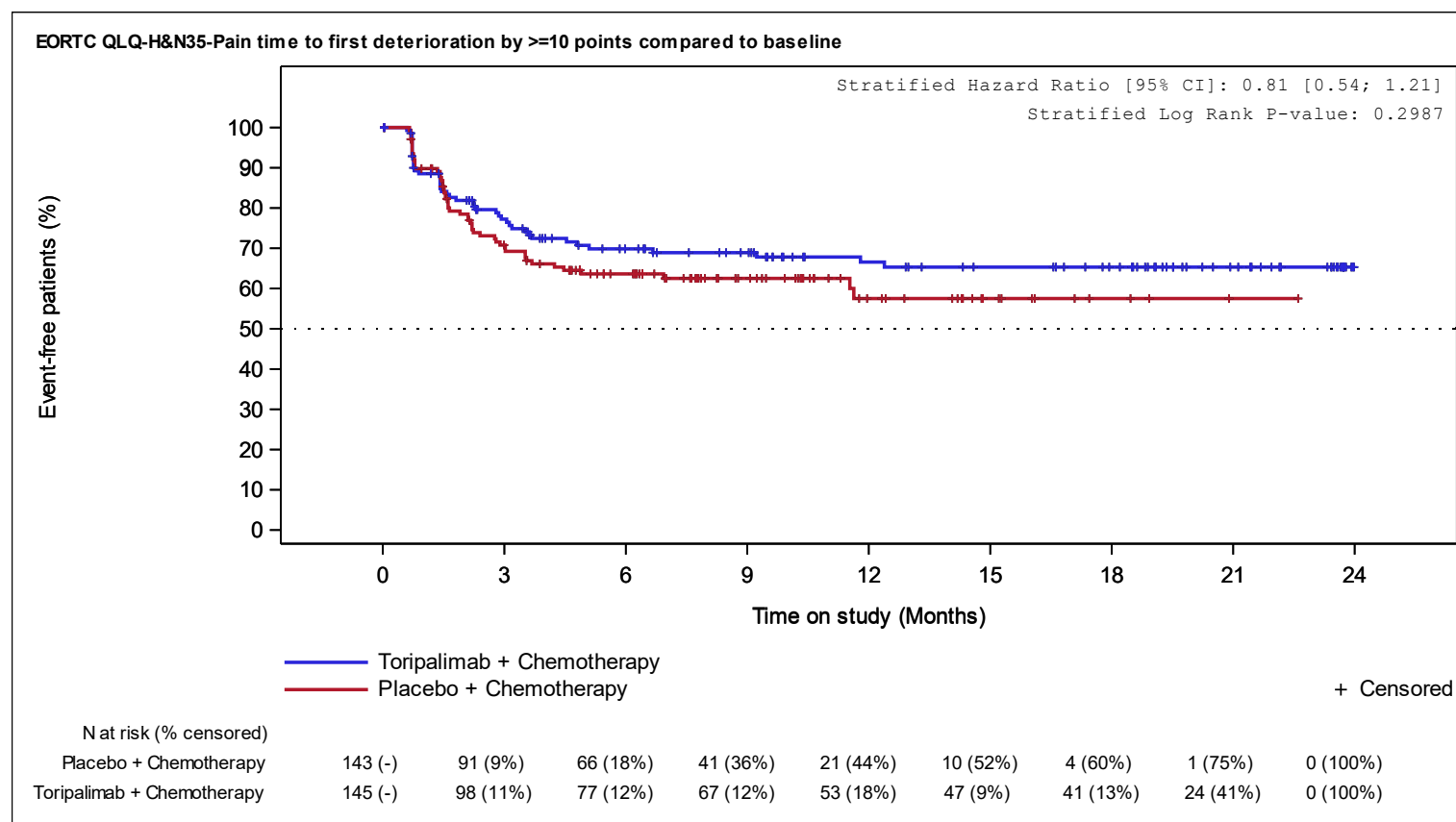


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzmitteleinnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)

– Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

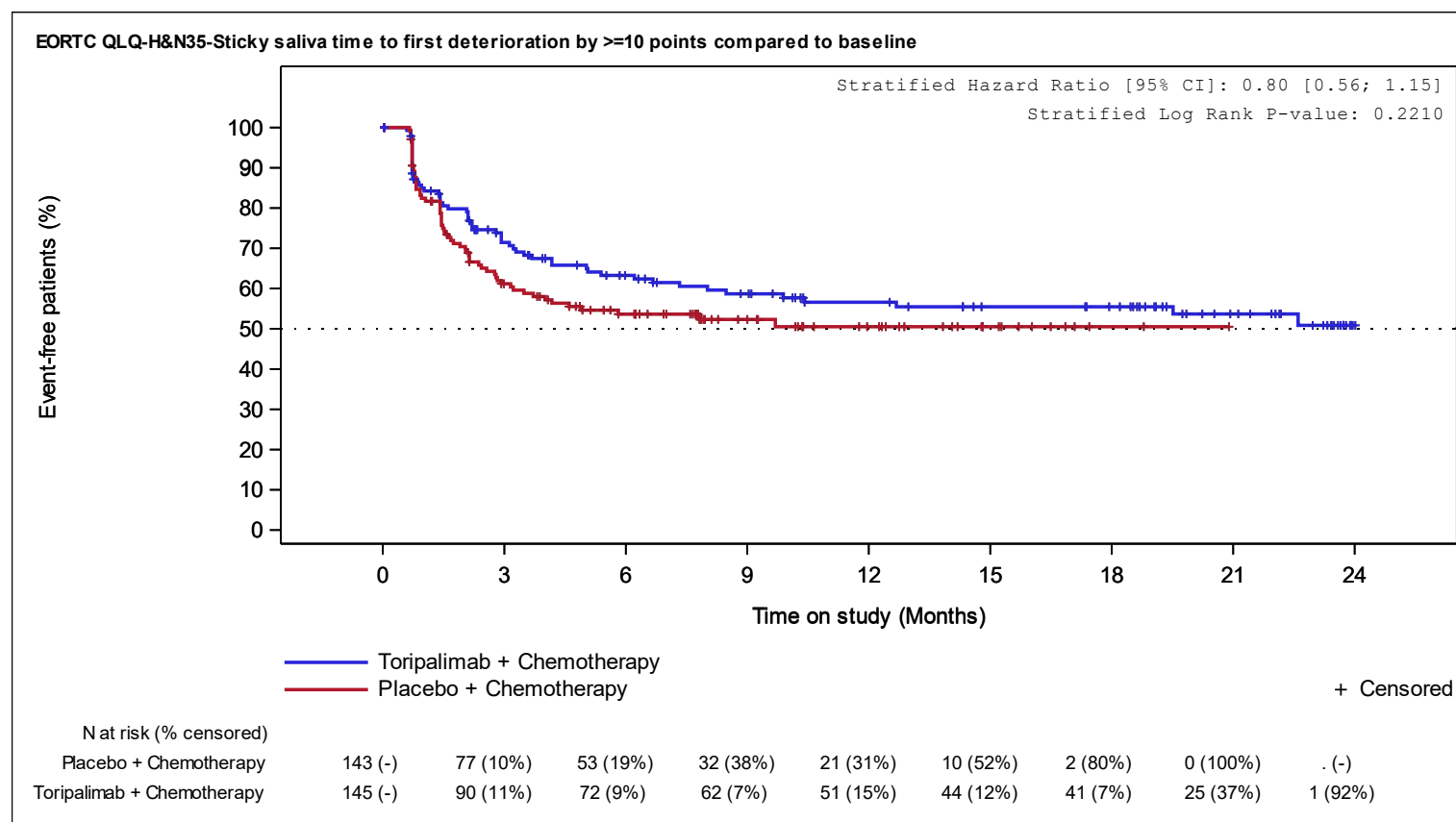
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

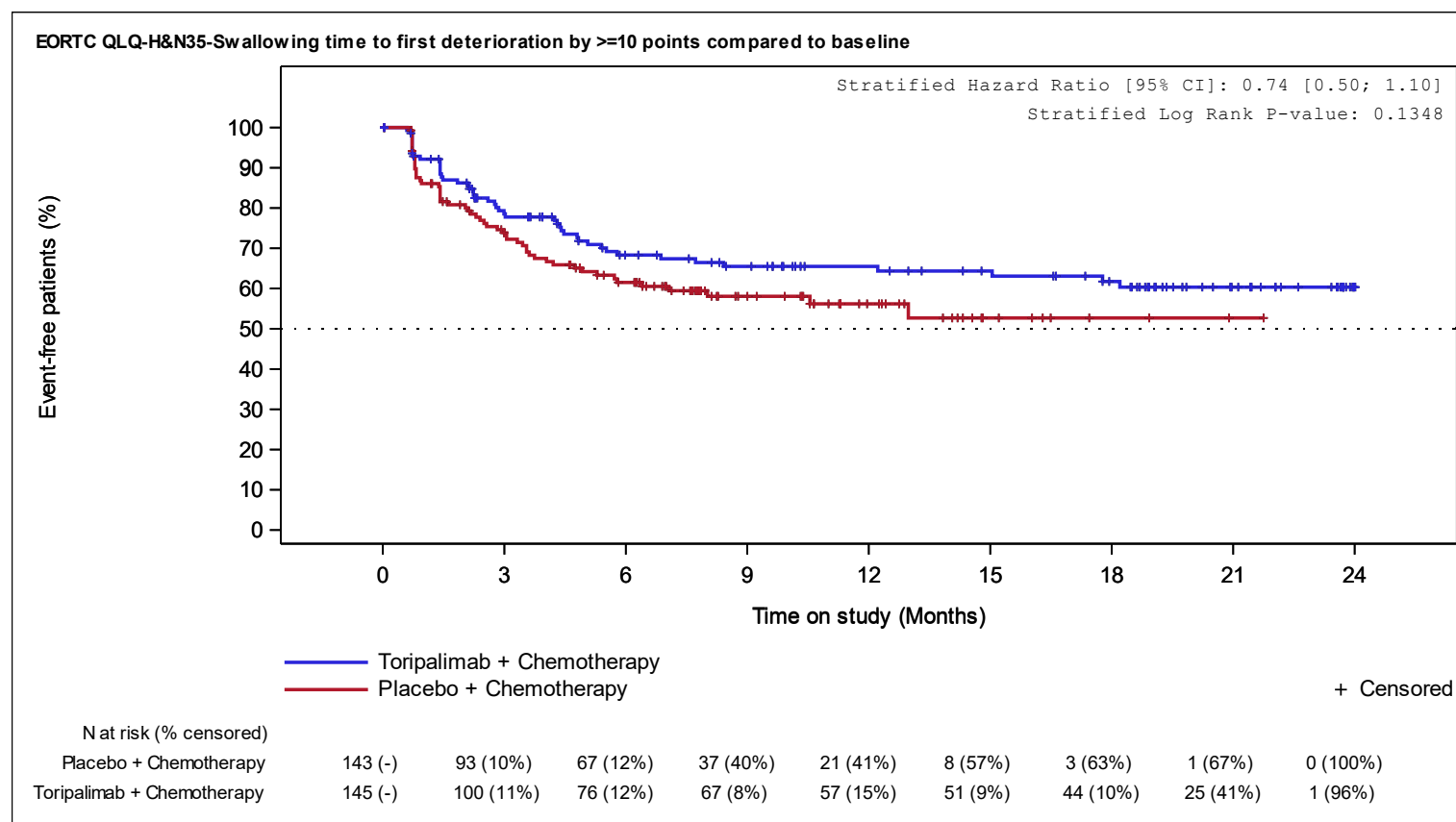
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala klebriger Speichel des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

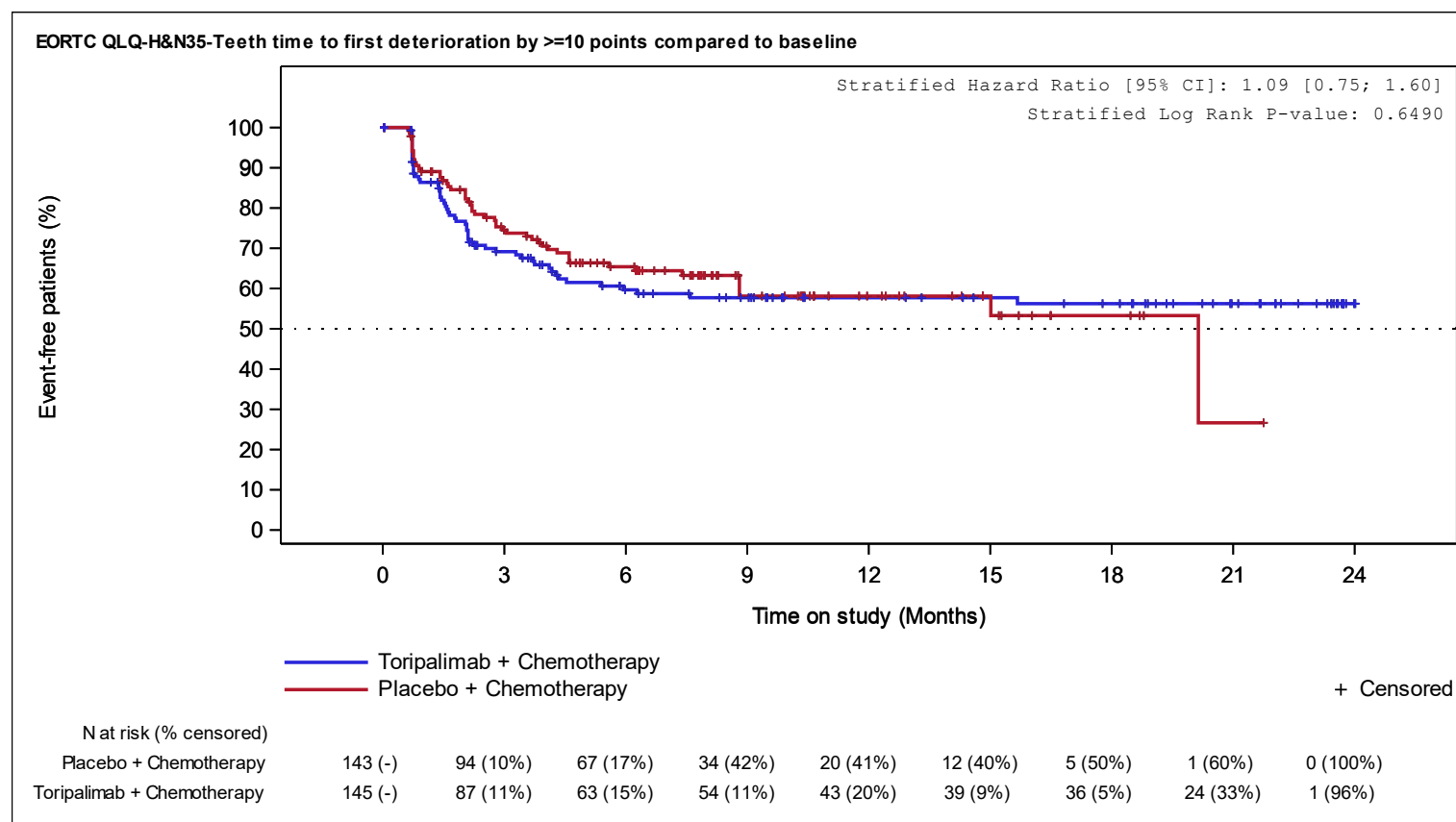
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schluckprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

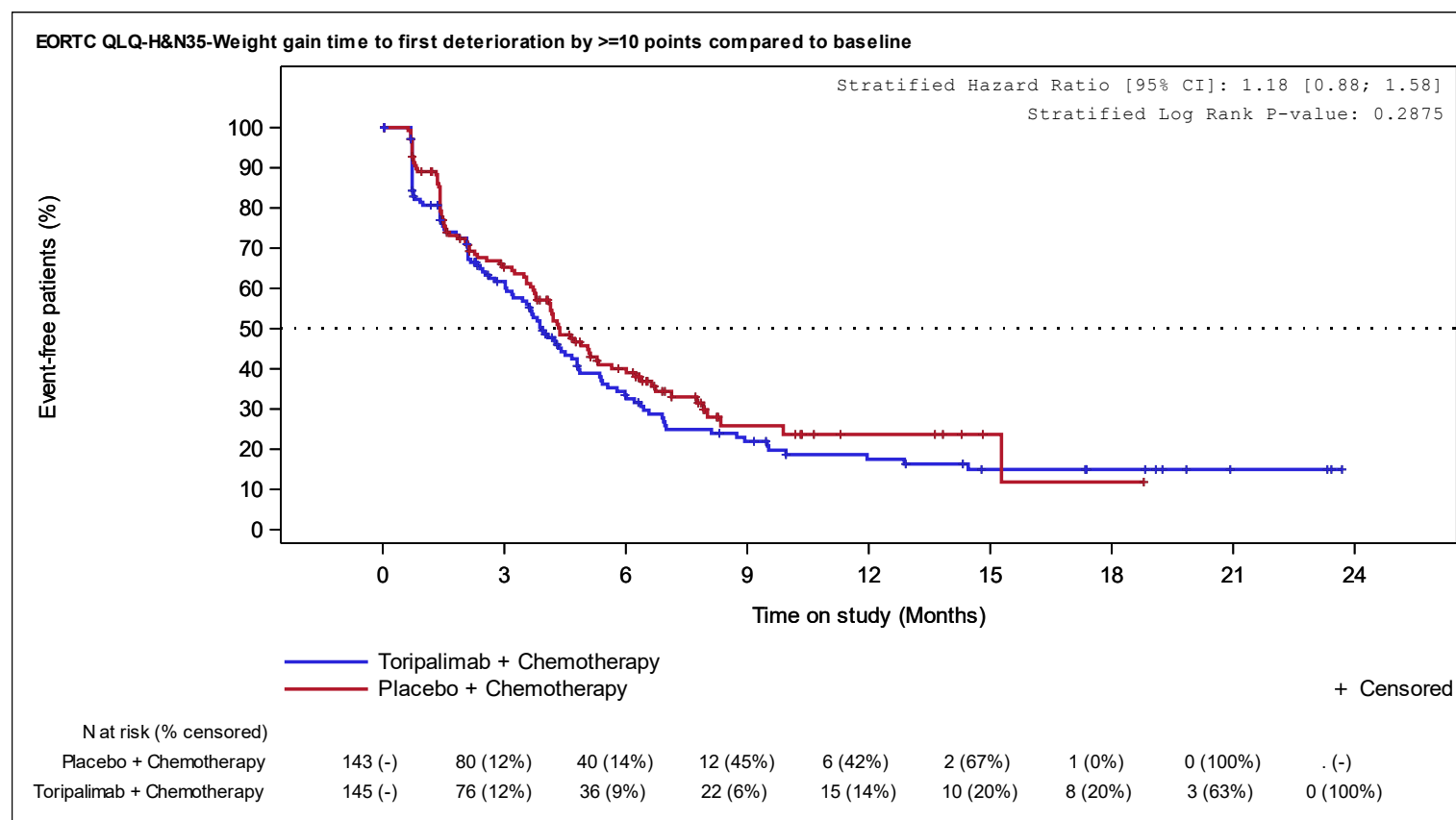
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Zahnprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

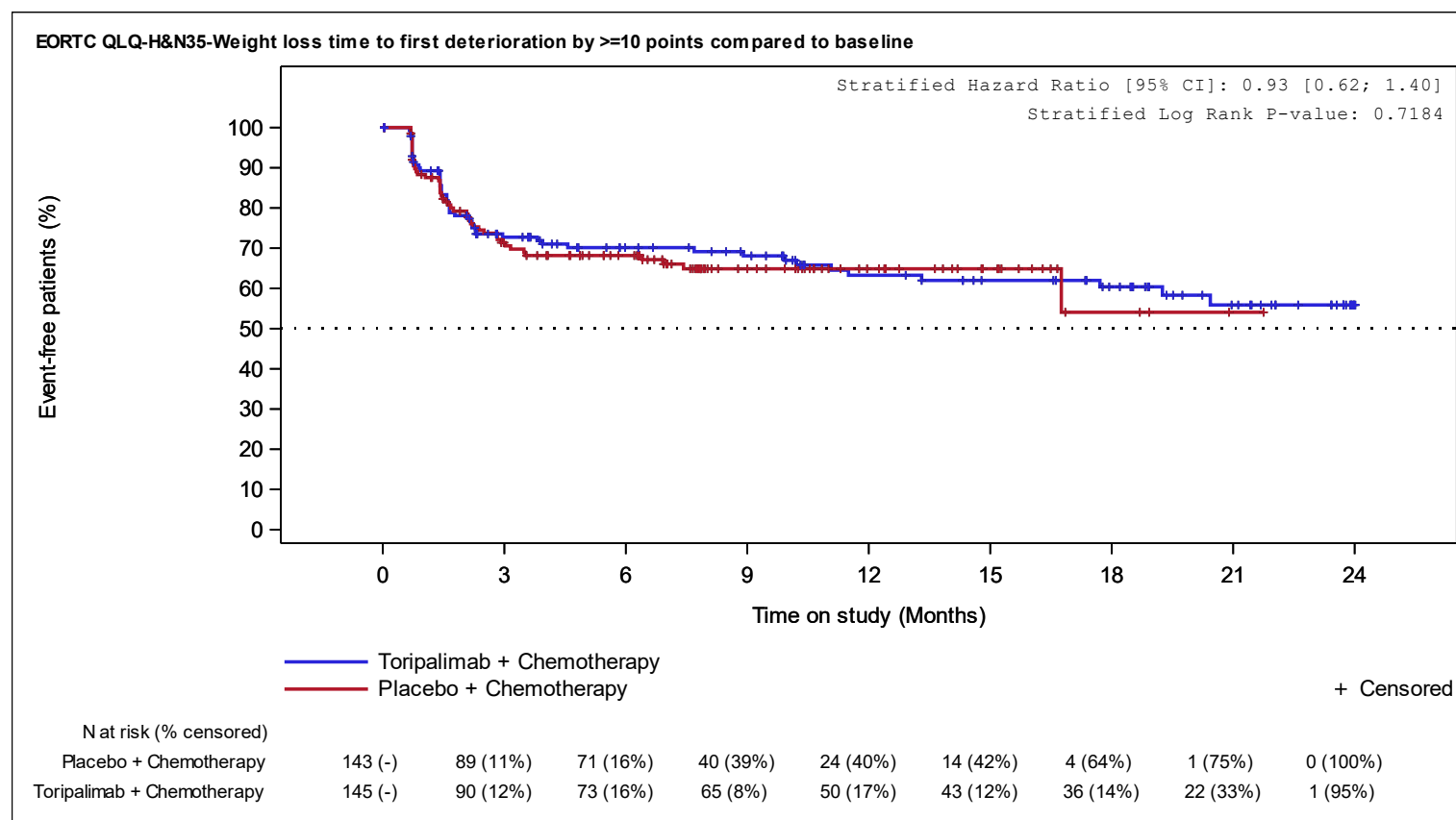
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtszunahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtsabnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Zeit bis zur ersten Verbesserung

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
EORTC QLQ - H&N35 – Mundtrockenheit (Xerostomie)					
Datenschnitt: 08.06.2021					
86/145 (59,3)	5,03 [3,81; 7,72]	78/143 (54,5)	5,06 [3,45; 7,59]	0,97 [0,71; 1,33]	0,8294
Datenschnitt: 30.05.2020					
80/145 (55,2)	5,03 [3,81; 7,56]	75/143 (52,4)	5,06 [3,45; 7,59]	1,01 [0,74; 1,39]	0,9725
EORTC QLQ - H&N35 – Gefühlsstörungen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
53/145 (36,6)	n.e. [11,20; n.b.]	54/143 (37,8)	n.e. [9,46; n.b.]	0,90 [0,62; 1,32]	0,6018
Datenschnitt: 30.05.2020					
51/145 (35,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	54/143 (37,8)	n.e. [9,46; n.b.]	0,89 [0,61; 1,31]	0,5668
EORTC QLQ - H&N35 – Sprachprobleme					
Datenschnitt: 08.06.2021					
63/145 (43,4)	n.e. [4,76; n.b.]	43/143 (30,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,58 [1,07; 2,34]	0,0205
Datenschnitt: 30.05.2020					
62/145 (42,8)	12,78 [4,76; n.b.]	43/143 (30,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,58 [1,07; 2,34]	0,0209
EORTC QLQ - H&N35 – Husten					
Datenschnitt: 08.06.2021					
52/145 (35,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	50/143 (35,0)	n.e. [16,49; n.b.]	1,00 [0,68; 1,48]	0,9758
Datenschnitt: 30.05.2020					
52/145 (35,9)	n.e. [9,95; n.b.]	50/143 (35,0)	16,49 [16,49; n.b.]	1,01 [0,68; 1,49]	0,9460

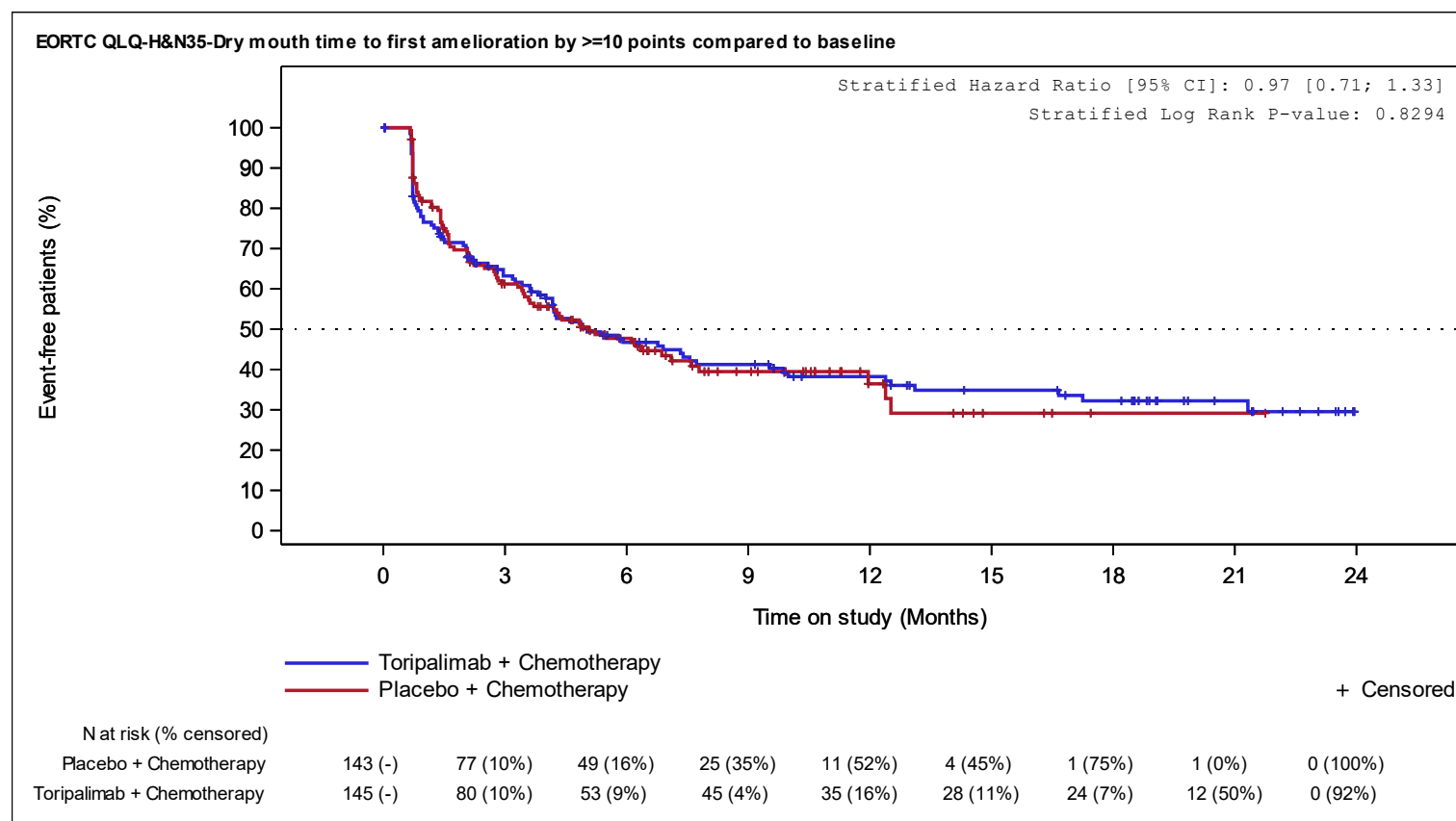
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Ernährungssondeneinsatz</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
2/145 (1,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	4/143 (2,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,47 [0,09; 2,57]	0,3718
Datenschnitt: 30.05.2020					
2/145 (1,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	4/143 (2,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,47 [0,09; 2,57]	0,3718
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Krankheitsgefühl</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
76/145 (52,4)	6,41 [4,17; 21,22]	68/143 (47,6)	10,09 [5,29; 16,62]	1,09 [0,79; 1,52]	0,6189
Datenschnitt: 30.05.2020					
72/145 (49,7)	6,41 [4,17; n.b.]	65/143 (45,5)	9,49 [5,29; n.b.]	1,13 [0,81; 1,59]	0,4989
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Nahrungsergänzungsmittelaufnahme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
34/145 (23,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	30/143 (21,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,16 [0,71; 1,90]	0,5665
Datenschnitt: 30.05.2020					
34/145 (23,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	30/143 (21,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,71; 1,91]	0,5580
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme beim Mundöffnen (Trismus)</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,41 [0,86; 2,31]	0,1746
Datenschnitt: 30.05.2020					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,42 [0,87; 2,33]	0,1688
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzmittelaufnahme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
34/145 (23,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	38/143 (26,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,85 [0,54; 1,36]	0,4780
Datenschnitt: 30.05.2020					
34/145 (23,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	39/143 (27,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,83 [0,52; 1,32]	0,4083

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzen</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
29/145 (20,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,52; 1,43]	0,5634
Datenschnitt: 30.05.2020					
28/145 (19,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,85 [0,51; 1,42]	0,5309
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Klebriger Speichel</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
71/145 (49,0)	8,51 [3,94; n.b.]	65/143 (45,5)	7,10 [3,55; n.b.]	1,04 [0,74; 1,46]	0,8388
Datenschnitt: 30.05.2020					
66/145 (45,5)	9,40 [3,94; n.b.]	65/143 (45,5)	7,03 [3,55; n.b.]	1,01 [0,72; 1,43]	0,9431
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schluckprobleme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
43/145 (29,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	26/143 (18,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,74 [1,07; 2,83]	0,0265
Datenschnitt: 30.05.2020					
43/145 (29,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	25/143 (17,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,85 [1,13; 3,03]	0,0138
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Zahnprobleme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
55/145 (37,9)	n.e. [9,63; n.b.]	53/143 (37,1)	n.e. [8,15; n.b.]	0,97 [0,66; 1,42]	0,8780
Datenschnitt: 30.05.2020					
52/145 (35,9)	n.e. [9,20; n.b.]	53/143 (37,1)	n.e. [8,11; n.b.]	0,96 [0,65; 1,41]	0,8317
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtszunahme</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
11/145 (7,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	12/143 (8,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,40; 2,08]	0,8319
Datenschnitt: 30.05.2020					
10/145 (6,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	12/143 (8,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,37; 1,99]	0,7211

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtsabnahme					
Datenschnitt: 08.06.2021					
64/145 (44,1)	n.e. [3,19; n.b.]	64/143 (44,8)	10,38 [3,65; n.b.]	1,02 [0,72; 1,44]	0,9729
Datenschnitt: 30.05.2020					
62/145 (42,8)	n.e. [3,19; n.b.]	64/143 (44,8)	10,38 [3,65; n.b.]	0,99 [0,70; 1,41]	0,9239
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

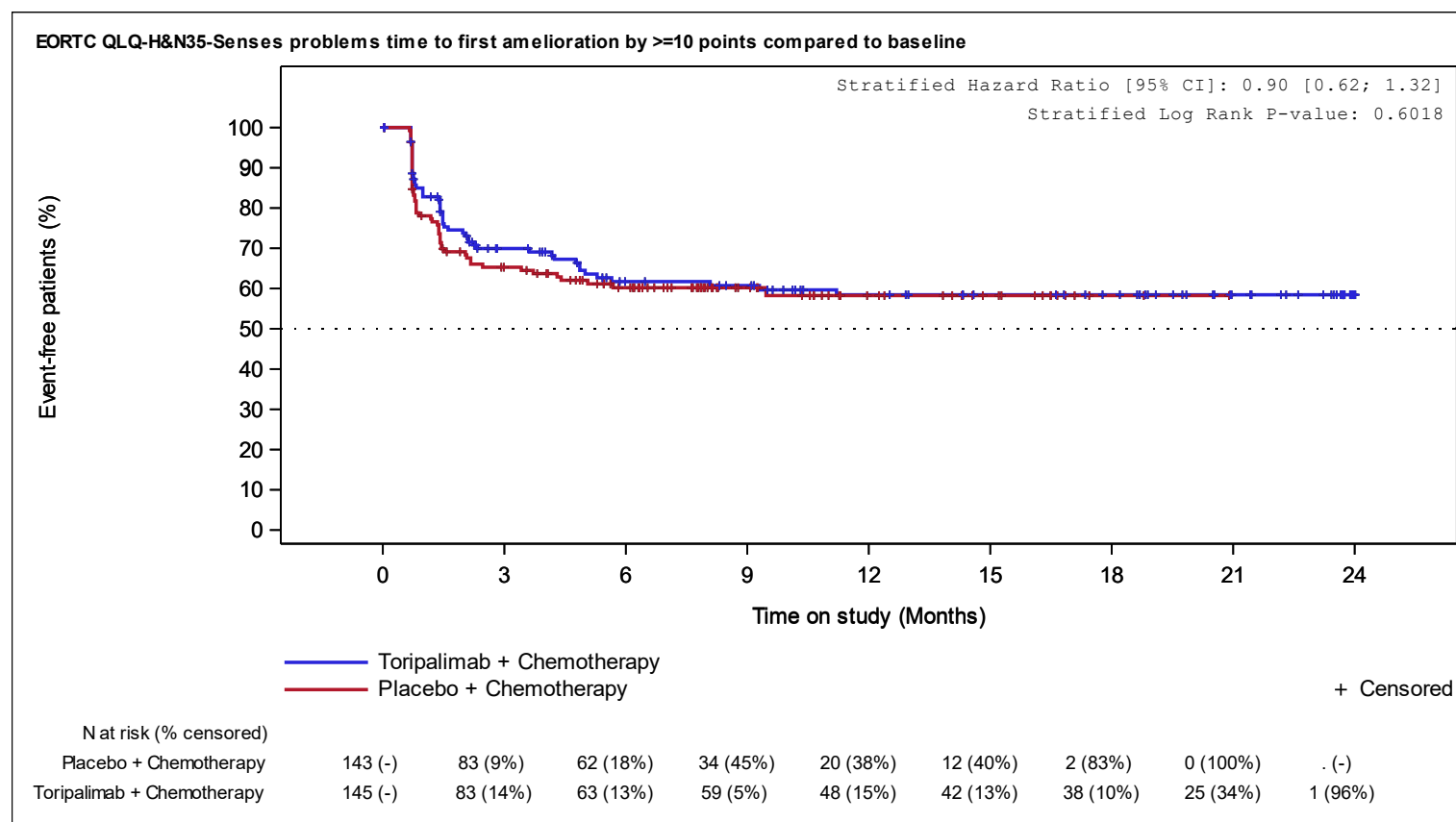
Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Symptomskalen des EORTC QLQ - H&N35 zeigte sich bei Schluckproblemen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Toripalimab (2. Datenschnitt vom 08.06.2021: HR = 1,74 [95 %-KI: 1,07; 2,83]; p = 0,0265). Auch bei der Symptomskala Sprachprobleme wurde ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Toripalimab beobachtet (2. Datenschnitt vom 08.06.2021: HR = 1,58 [95 %-KI 1,07; 2,34]; p = 0,0205).

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der anderen Symptomskalen des EORTC QLQ - H&N35 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



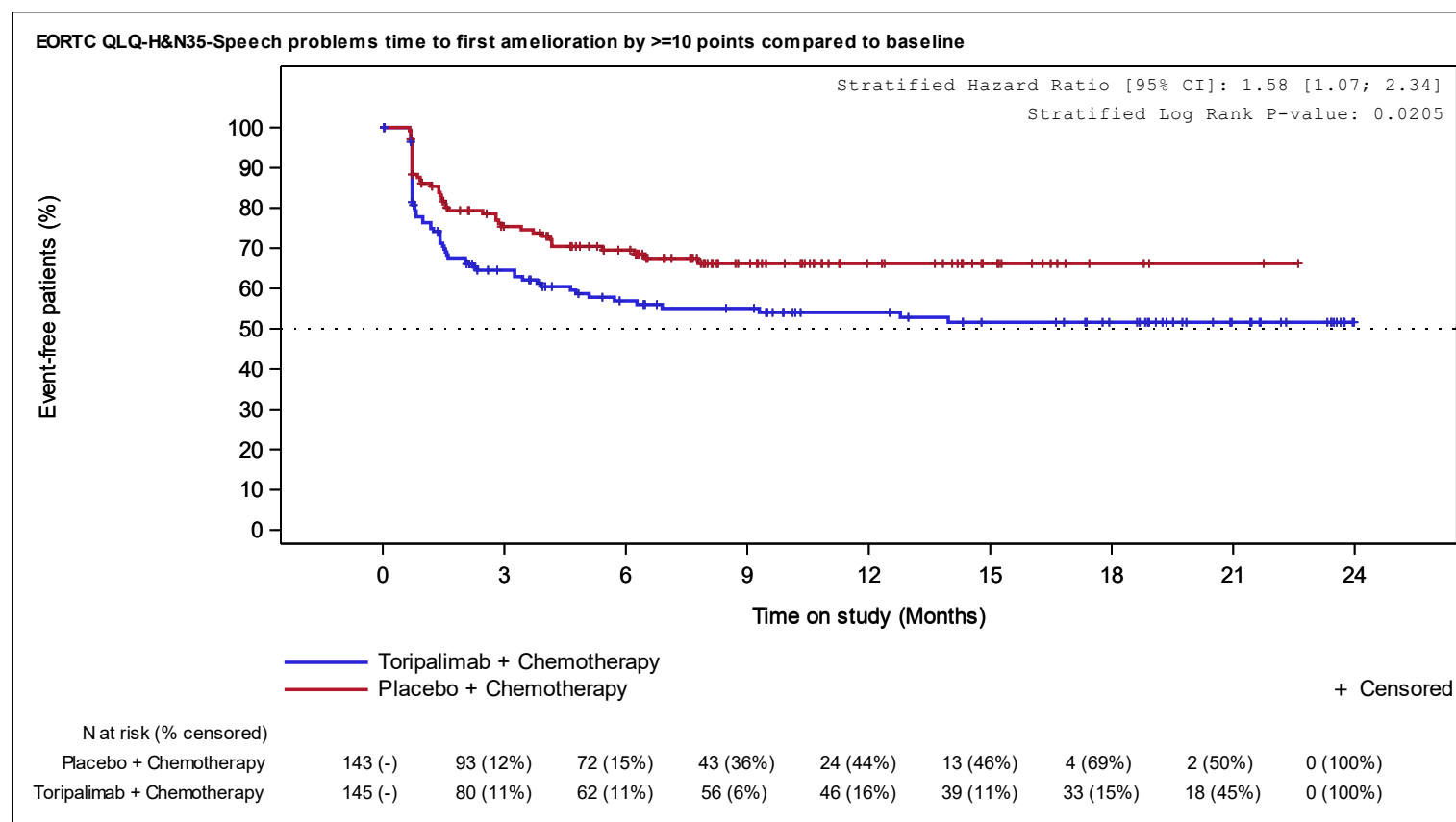
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Mundtrockenheit (Xerostomie) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

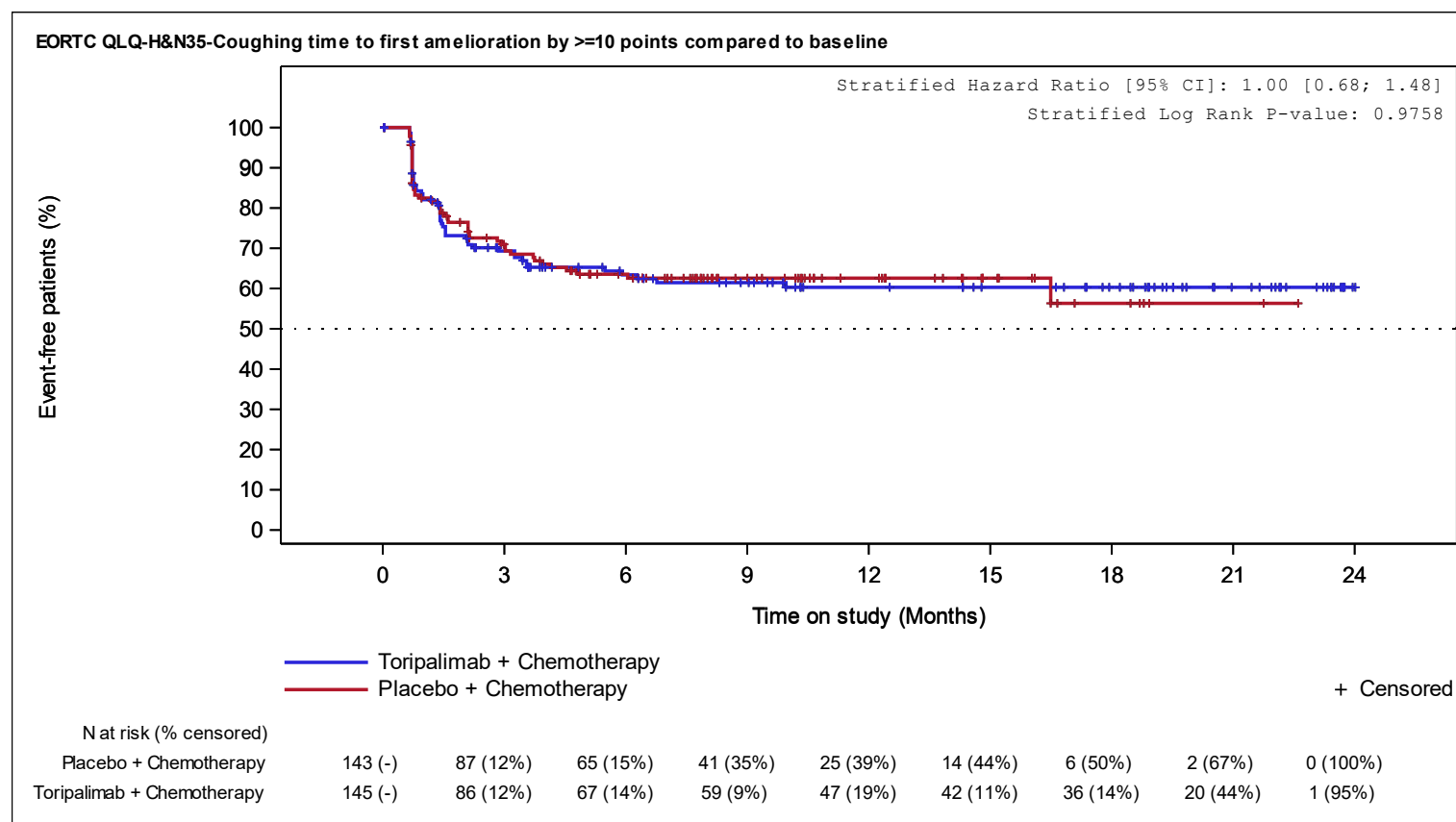
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gefühlsstörungen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Sprachprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

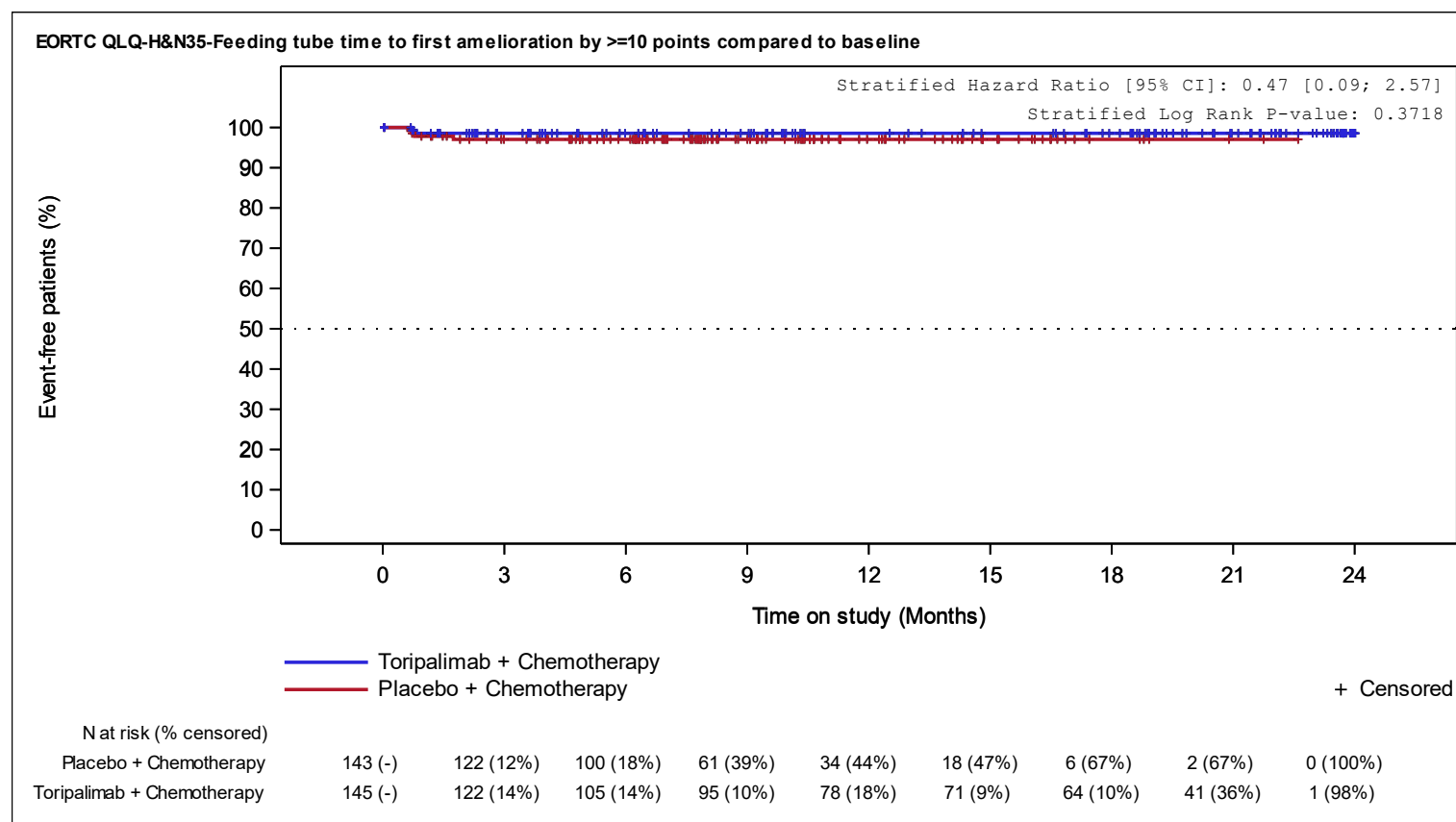
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Husten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

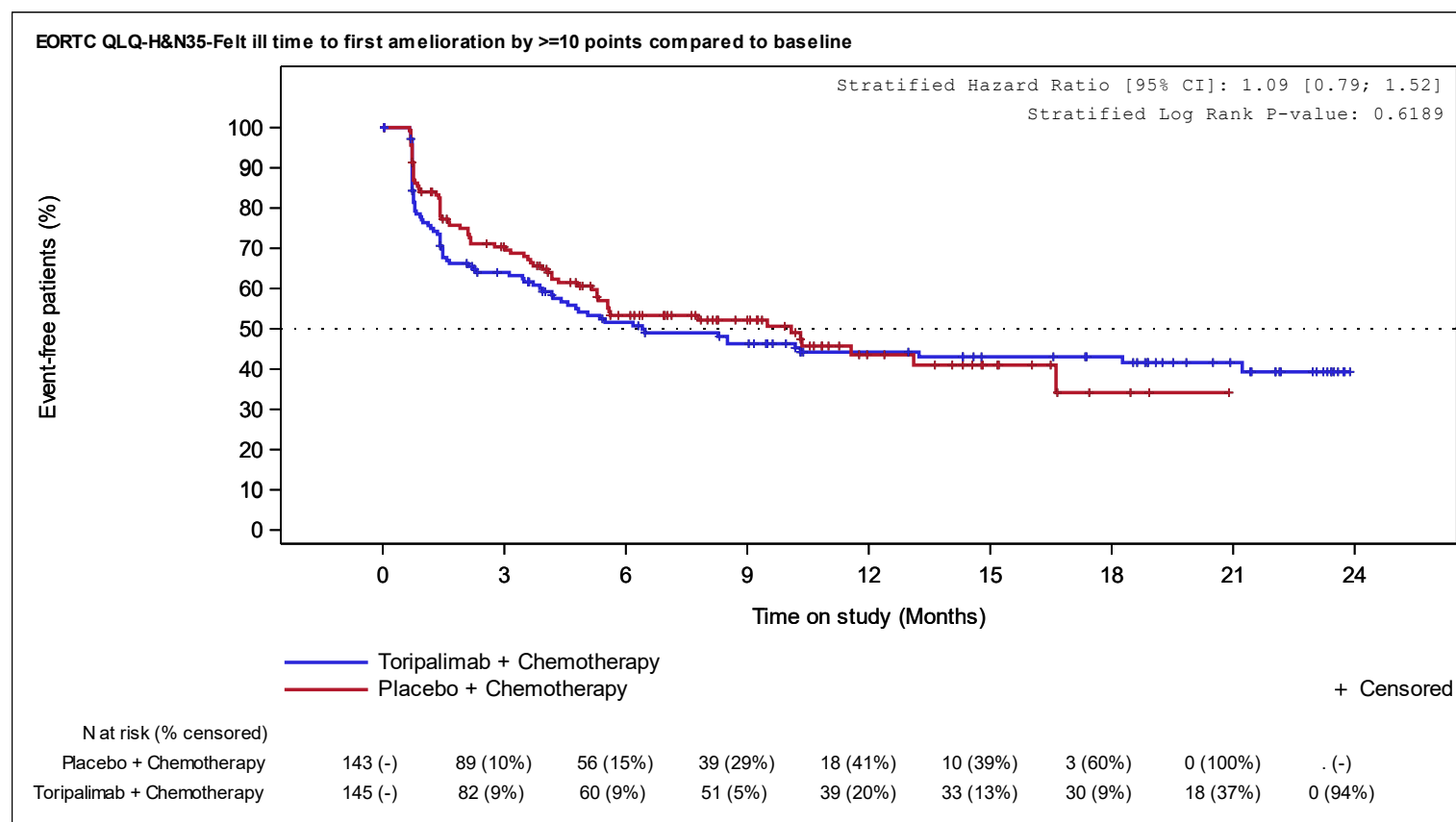
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

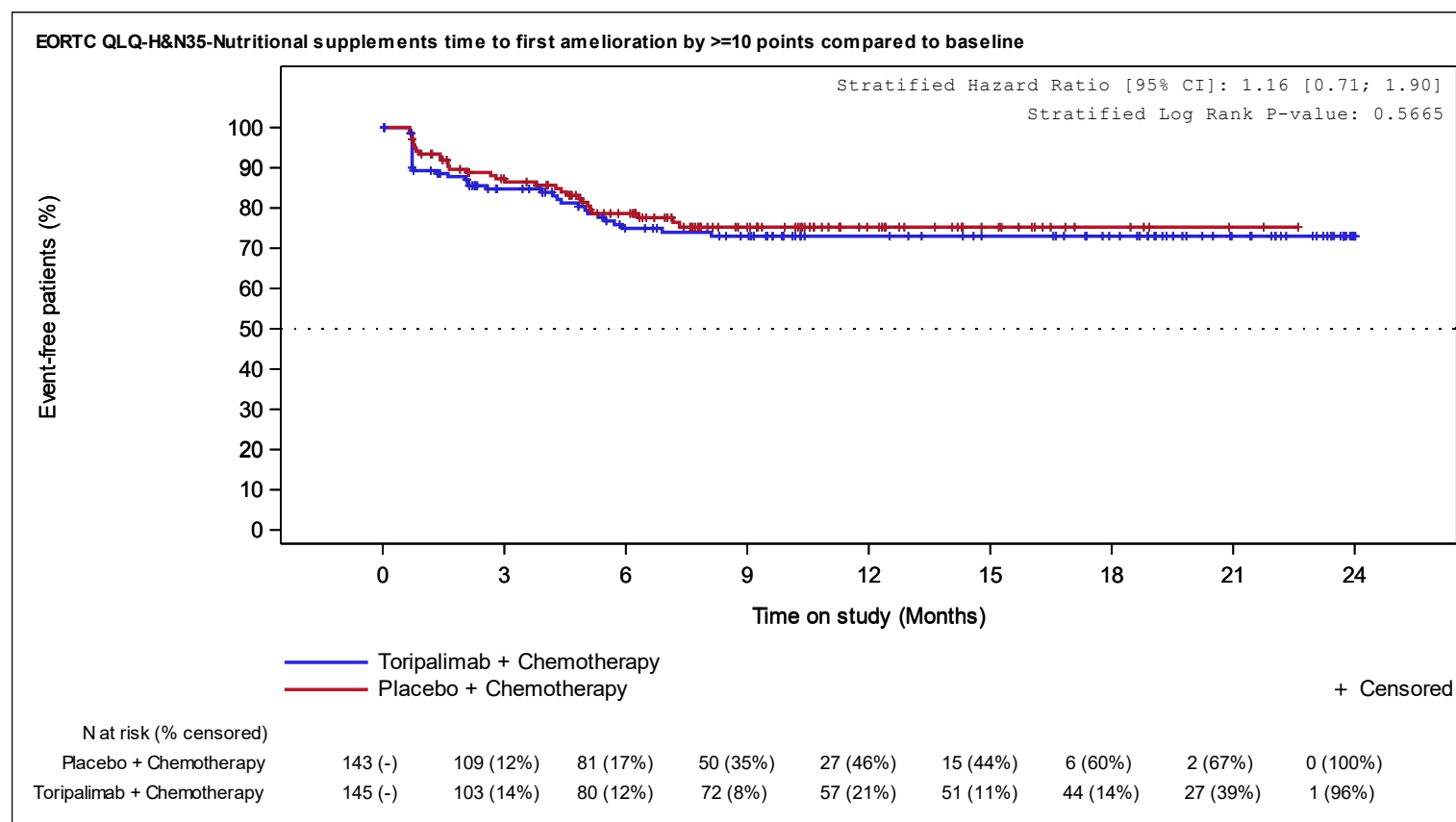
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Ernährungssondeneinsatz des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)
– Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



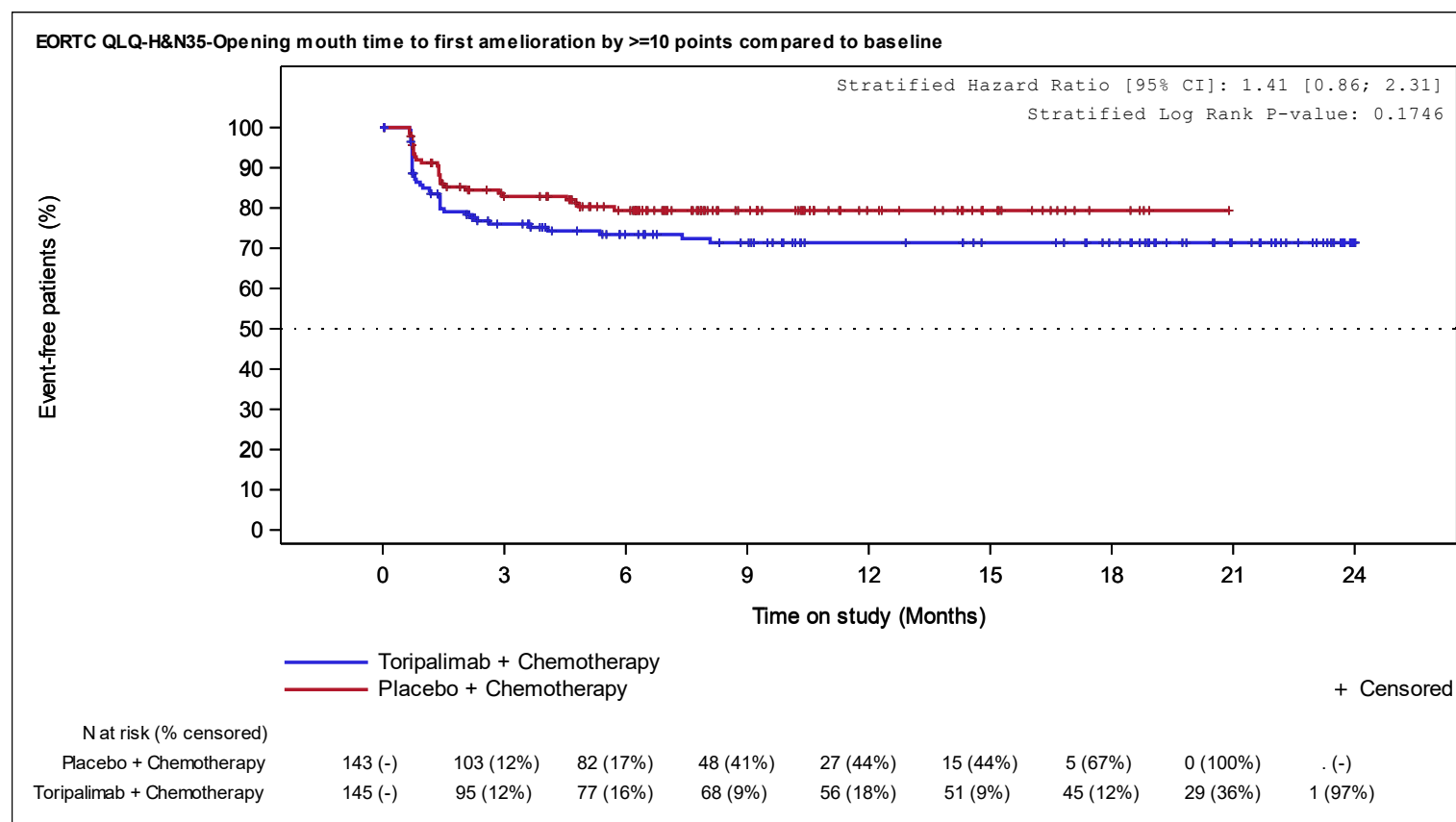
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Krankheitsgefühl des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



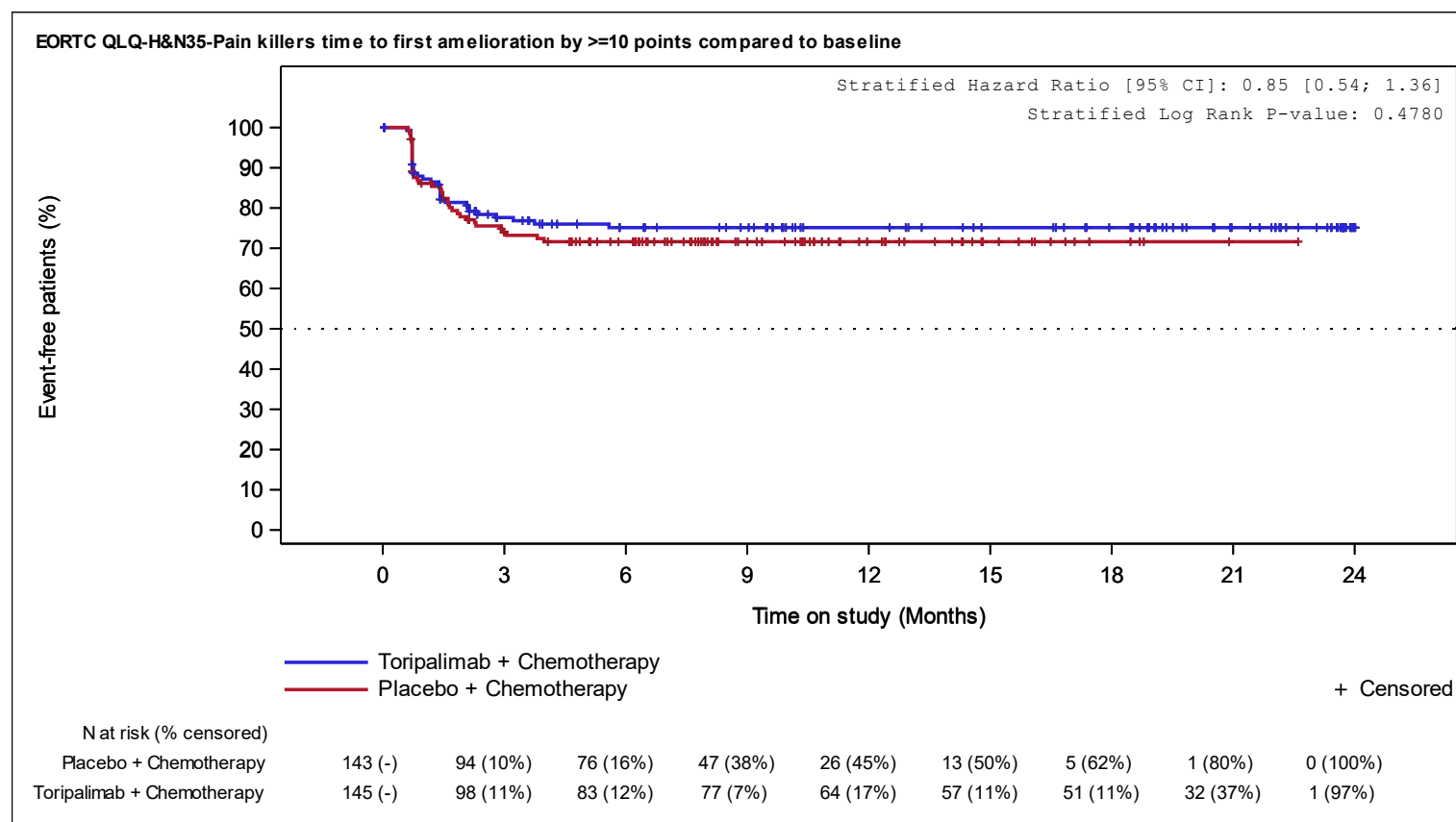
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Nahrungsergänzungsmittelaufnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

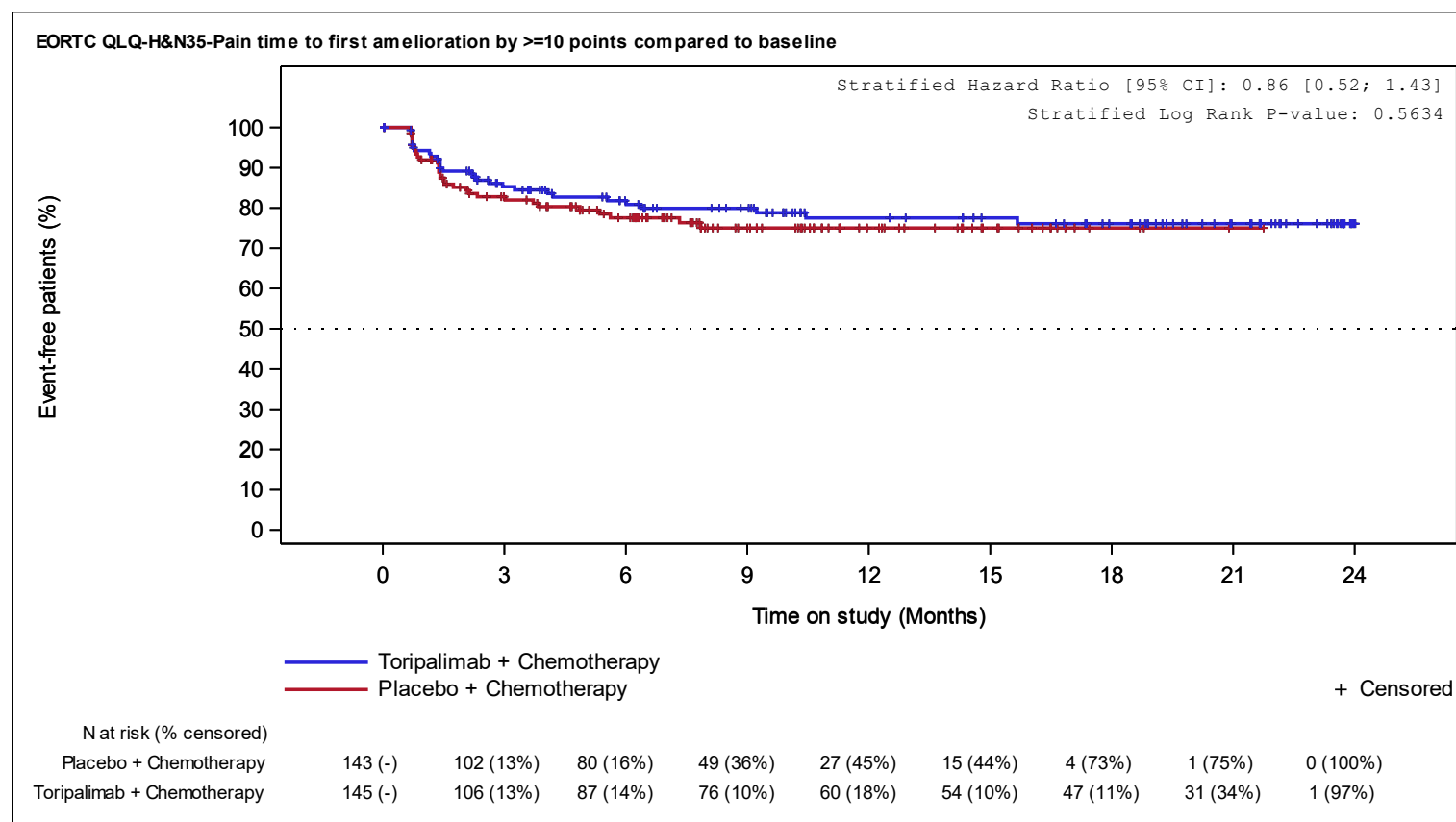
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzmitteleinnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

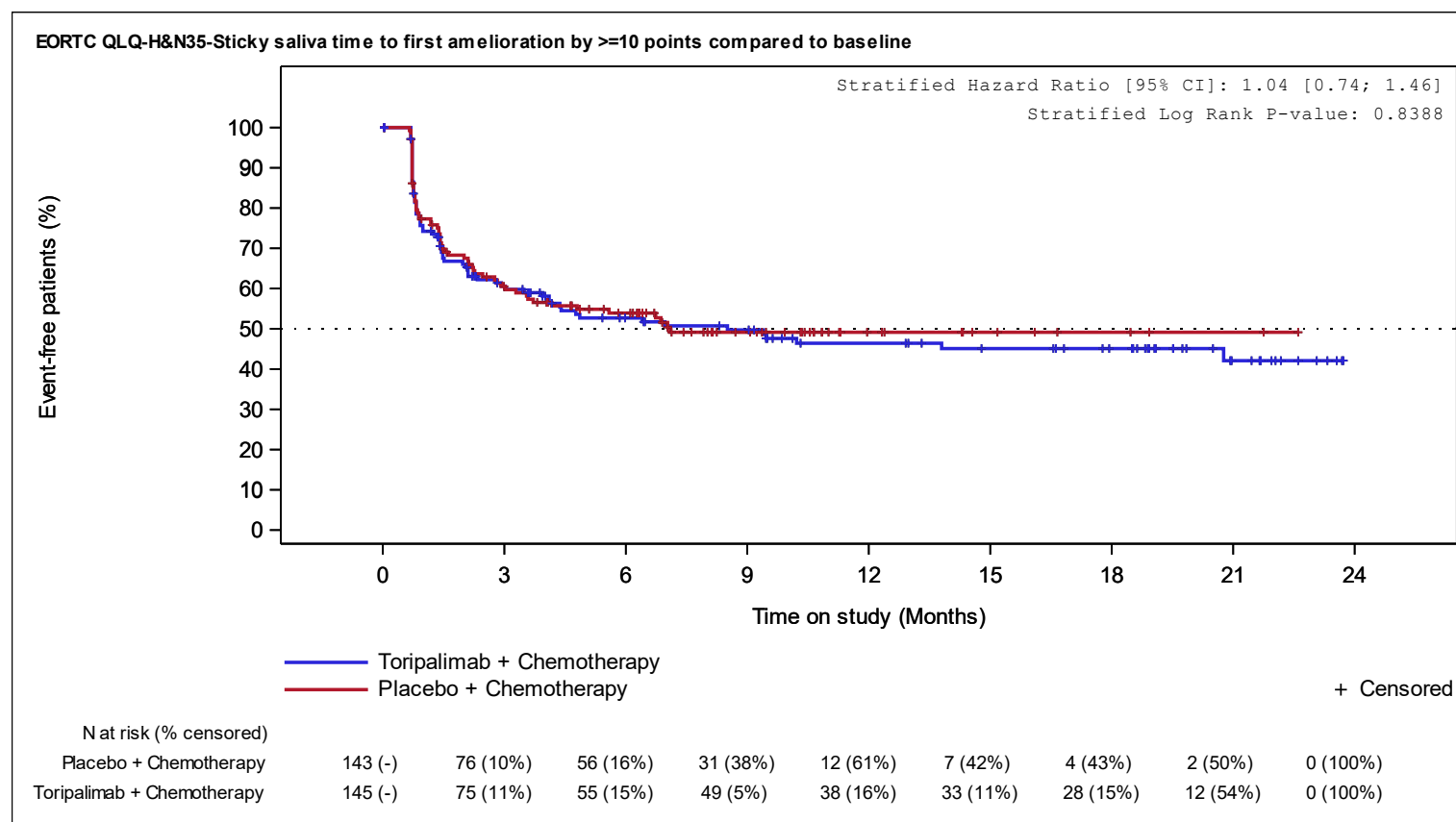
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schmerzen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

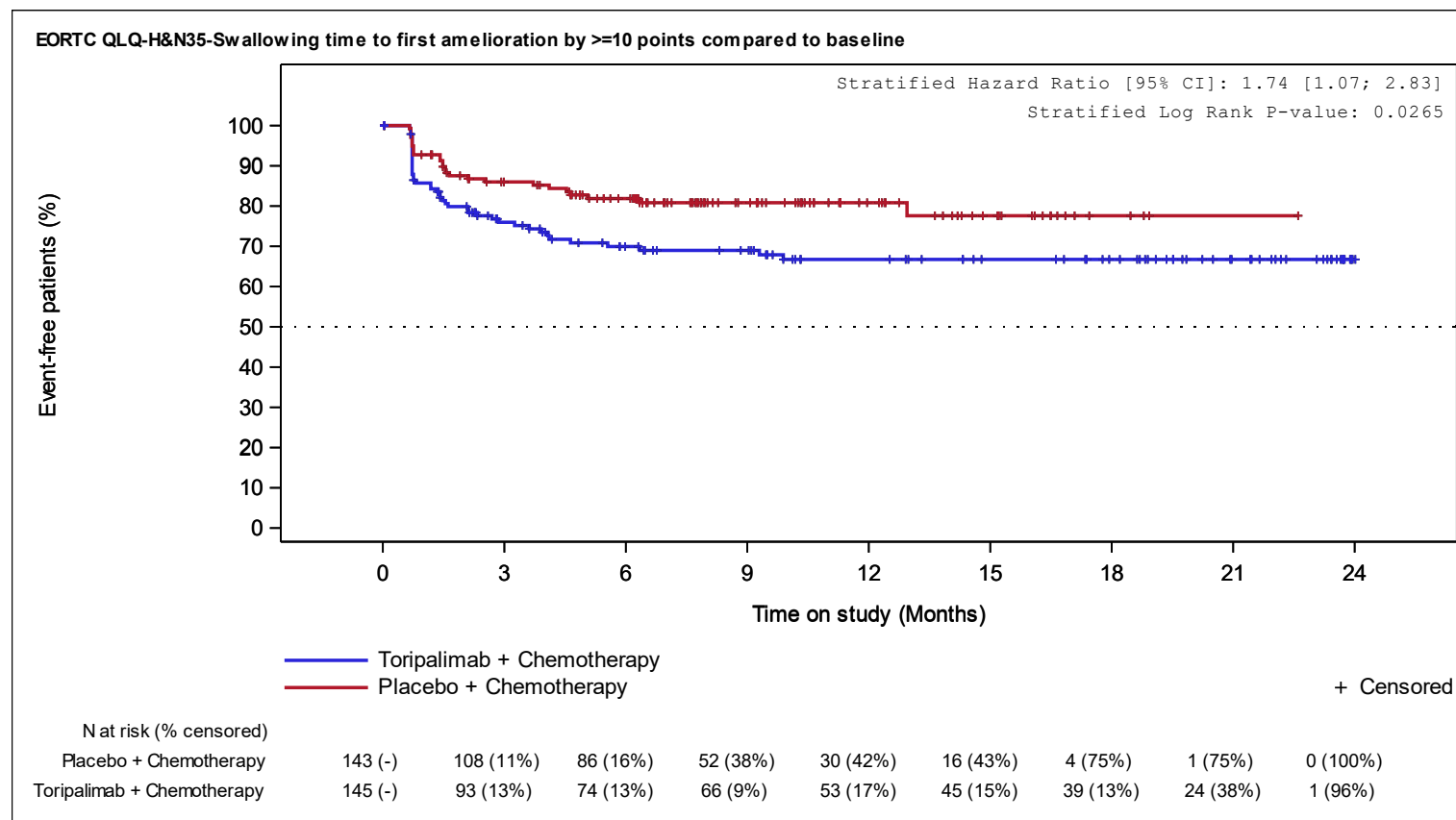
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala klebriger Speichel des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

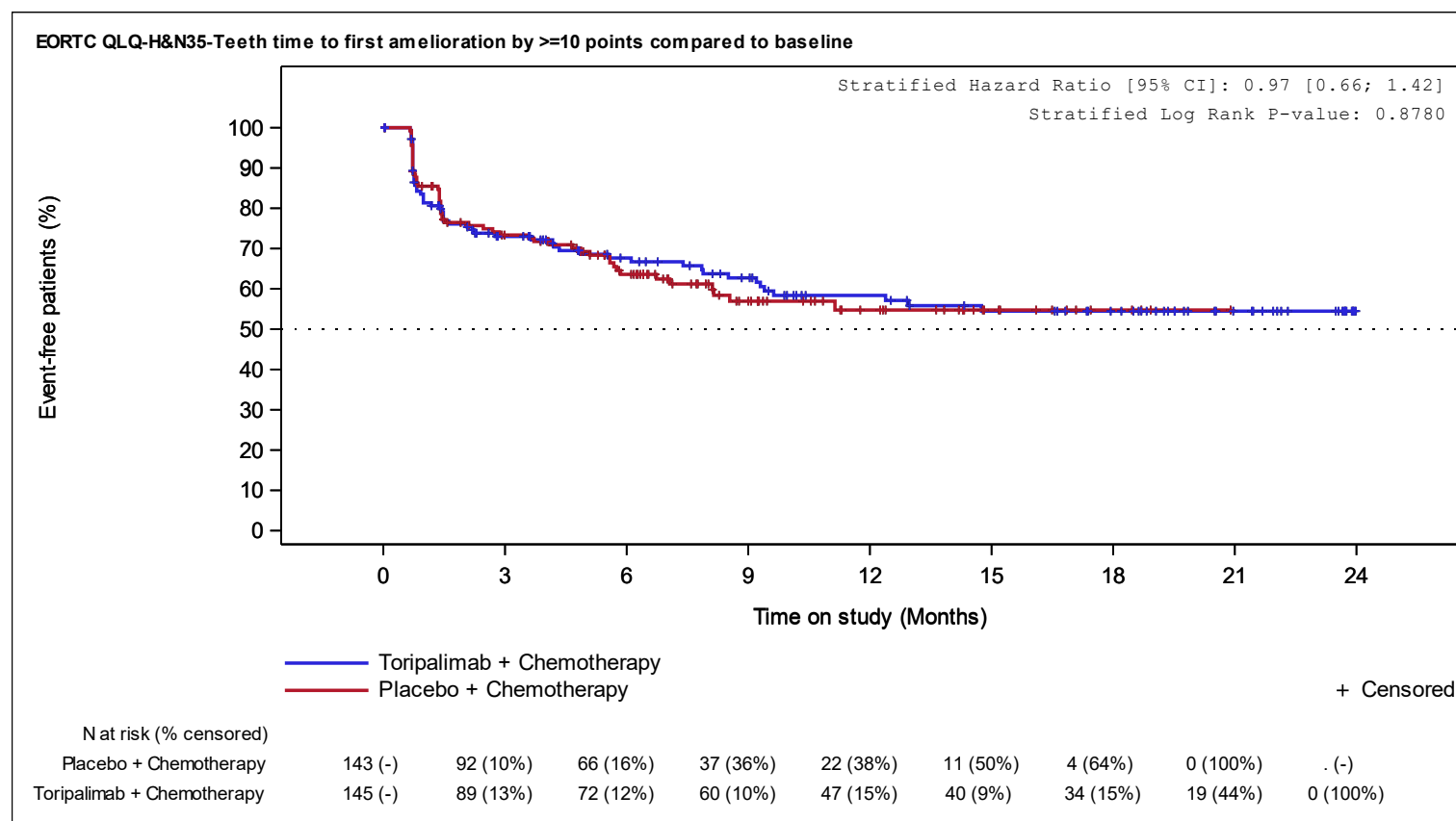
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Schluckprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

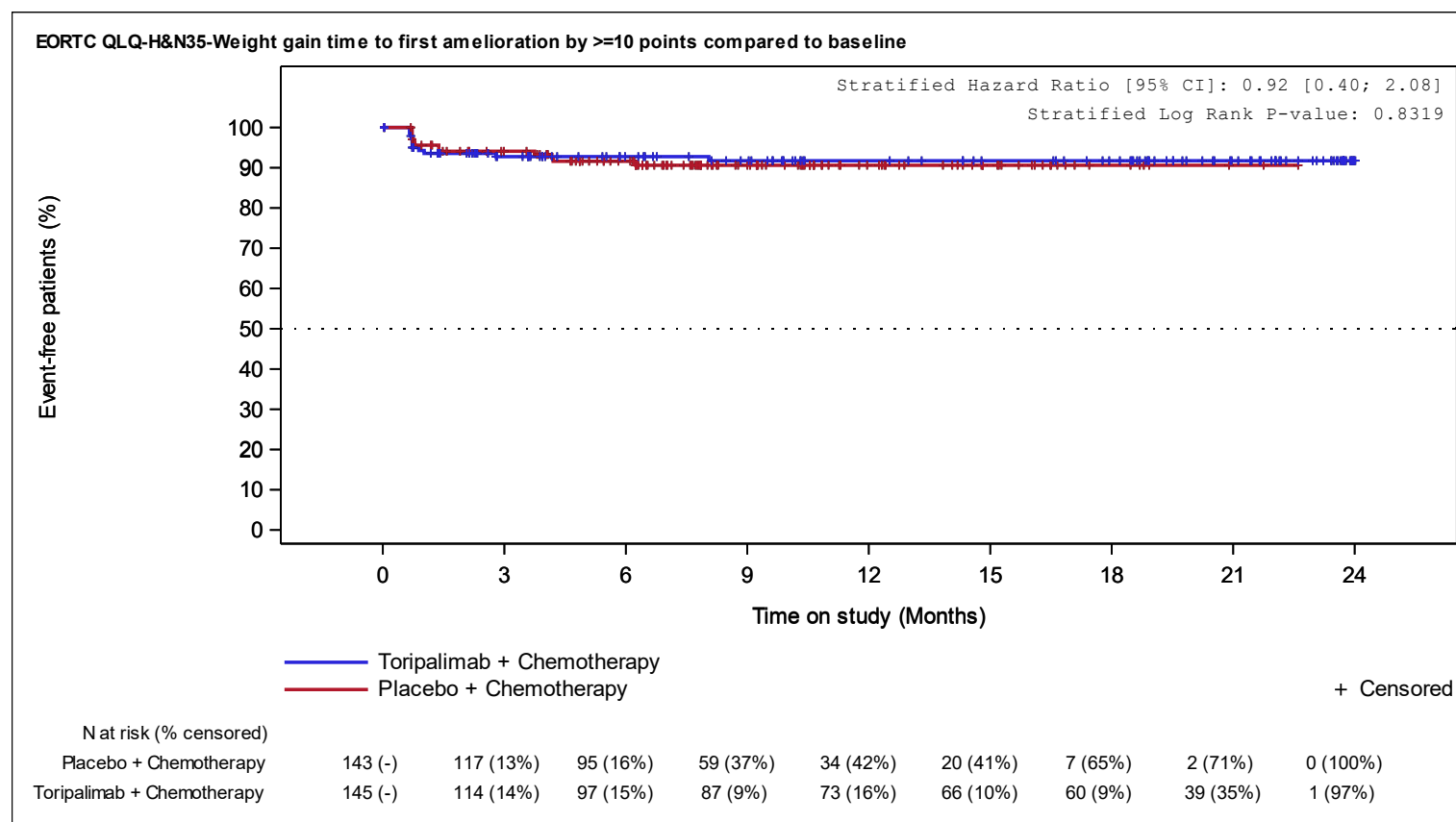
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Zahnprobleme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

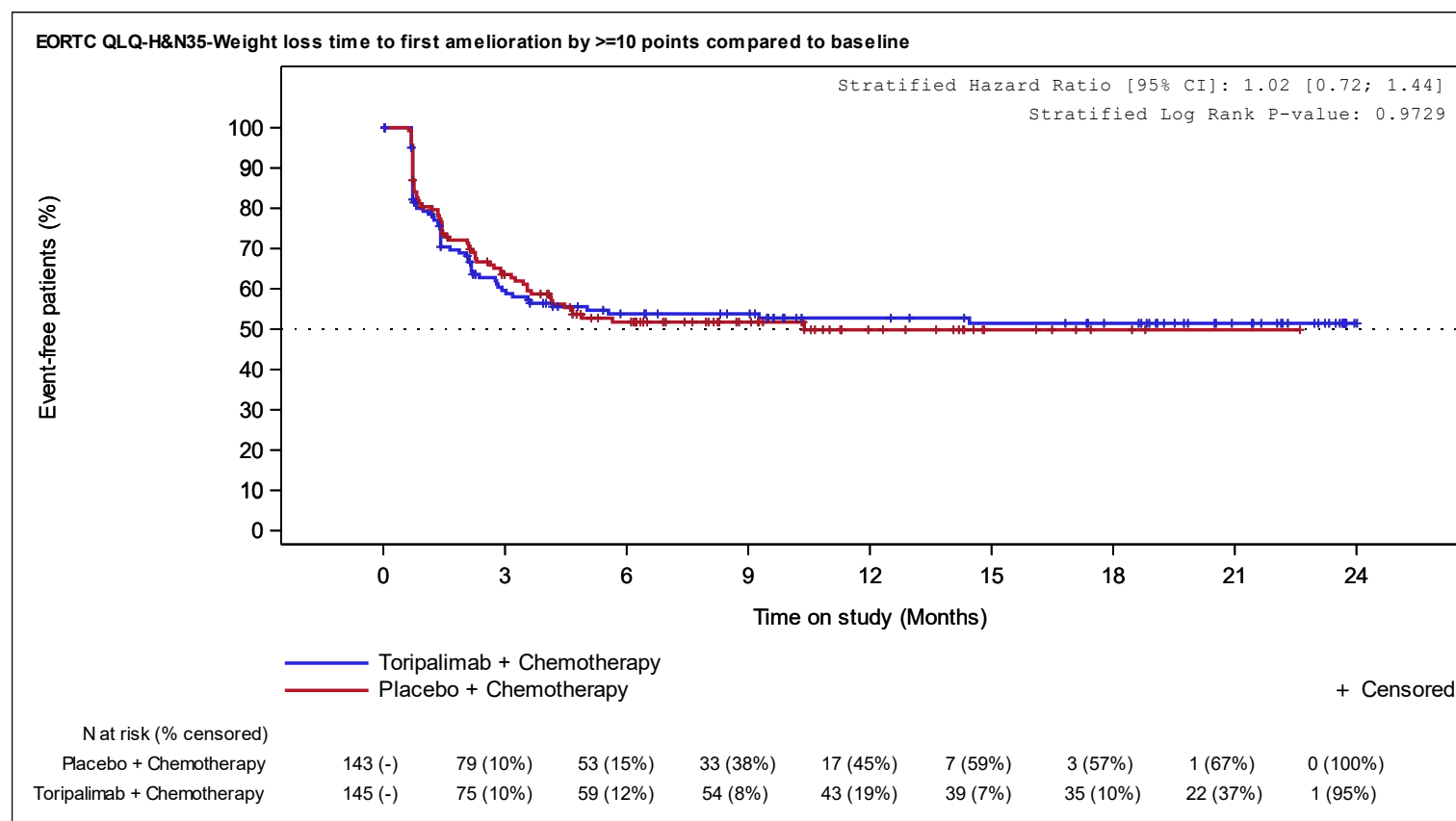
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtszunahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Gewichtsabnahme des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus)

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Der EORTC QLQ - C30 ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung von Symptomen und der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Der EORTC QLQ - C30 besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthält der EORTC QLQ - C30 5 Multi-Item-Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitsstatus. <i>Datenerhebung:</i> Der EORTC QLQ - C30 wurde an Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Die Fragen bezüglich der Funktionsskalen wurden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 – 4 bewertet. Die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus umfassten eine Skala von 1 – 7. Zur Auswertung wurden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 – 100 standardisiert. Ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt steht für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens. Im Falle unvollständiger Daten wurde, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt wurden, ein anteiliger Wert berechnet, d. h. der Durchschnitt der beantworteten Items wurde ermittelt und auf die volle Skala hochgerechnet. Für Subskalen, bei denen weniger als 50 % der Items ausgefüllt wurden, galt die Subskala als fehlend [23]. Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitsstatus) wurde die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch bedeutsamen Veränderung im Vergleich zu Baseline bewertet. Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten Veränderung um $\geq$ 10 Punkte (MCID) gegenüber Baseline ermittelt wurde [27, 46]. Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft, wenn ihr Baseline-Wert bei $\leq$ 90 Punkten (für eine mögliche Verschlechterung) und bei $\geq$ 10 Punkten (für eine mögliche Verbesserung) lag, sie jedoch keine Veränderung von $\geq$ 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreichten. Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen Erhebung des Endpunktes zensiert, sofern bis dahin keine Veränderung um $\geq$ 10 Punkte eingetreten war. Auch Todesfälle wurden als zensierte Beobachtungen in die Analyse einbezogen.

Studie	Operationalisierung
	<i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Es wurde zusätzlich zur Operationalisierung Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung eine stetige Analyse berechnet. Die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 08.06.2021 sind in Anhang 4-G dargestellt. <u>Definition</u> Siehe die Definitionen der maßgeblichen Analyse. <u>Datenerhebung</u> Im Falle unvollständiger Daten wurde ein anteiliger Wert berechnet, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt waren. Dabei wurde der Durchschnitt der beantworteten Items ermittelt und auf die gesamte Skala hochgerechnet. Wurden weniger als 50 % der Items einer Subskala ausgefüllt, galt diese Subskala als fehlend [23]. Weitere Details siehe Datenerhebung der maßgeblichen Analyse. <u>Datenanalyse</u> Der Behandlungseffekt, beurteilt anhand der mittleren Änderung gegenüber Baseline der patientenberichteten Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ - C30 und dem zugehörigen 95 %-KI, wurde mithilfe des MMRM geschätzt. Hierzu erfolgte eine Adjustierung nach der Behandlungsgruppe und nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) sowie den Baseline-Werten des jeweiligen Endpunkts und dem Auswertungszeitpunkt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird in Form von Hedges'g berichtet. Ein beobachteter Effekt wurde als klinisch relevant eingestuft, wenn das 95 %-KI des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 – 0,2 lag. <u>Analysepopulation und relevante Datenschnitte</u> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021.
	ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; SAP: Statistischer Analyseplan.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) erfolgte ab diesem Zeitpunkt die Erhebung des Endpunktes EORTC QLQ - C30 unverblindet. Dementsprechend besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.

- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus).

Die Rücklaufquoten der EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) entsprechen den in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 dargestellten Rücklaufquoten der EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) und können der Tabelle 4-29 entnommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

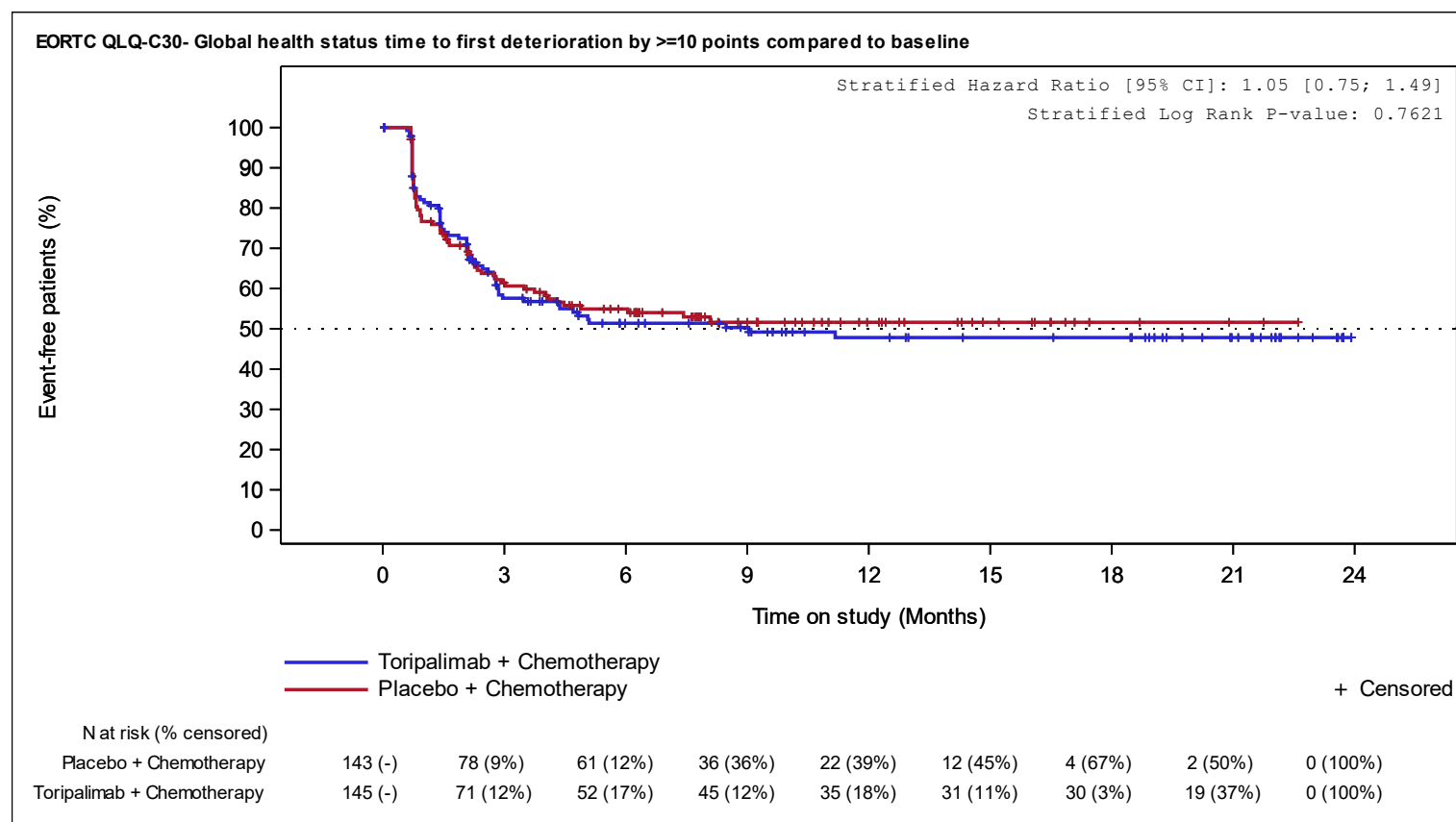
Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
EORTC QLQ - C30 – Globaler Gesundheitsstatus					
Datenschnitt: 08.06.2021					
67/145 (46,2)	9,03 [2,86; n.b.]	63/143 (44,1)	n.e. [4,01; n.b.]	1,05 [0,75; 1,49]	0,7621
Datenschnitt: 30.05.2020					
67/145 (46,2)	9,03 [2,86; n.b.]	63/143 (44,1)	n.e. [4,01; n.b.]	1,06 [0,75; 1,49]	0,7466
EORTC QLQ - C30 – Physische Funktion					
Datenschnitt: 08.06.2021					
82/145 (56,6)	2,96 [2,27; 4,30]	92/143 (64,3)	2,30 [2,10; 3,02]	0,85 [0,63; 1,15]	0,2906
Datenschnitt: 30.05.2020					
81/145 (55,9)	2,96 [2,27; 4,30]	92/143 (64,3)	2,30 [2,10; 3,02]	0,86 [0,64; 1,16]	0,3051
EORTC QLQ - C30 – Emotionale Funktion					
Datenschnitt: 08.06.2021					
61/145 (42,1)	n.e. [3,75; n.b.]	60/143 (42,0)	13,80 [4,27; n.b.]	1,05 [0,73; 1,50]	0,8115
Datenschnitt: 30.05.2020					
60/145 (41,4)	n.e. [3,75; n.b.]	59/143 (41,3)	n.e. [4,27; n.b.]	1,07 [0,75; 1,54]	0,7324

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
EORTC QLQ - C30 – Rollenfunktion					
Datenschnitt: 08.06.2021					
89/145 (61,4)	2,79 [1,41; 4,11]	91/143 (63,6)	2,33 [1,48; 3,32]	0,97 [0,72; 1,30]	0,7840
Datenschnitt: 30.05.2020					
87/145 (60,0)	2,79 [1,41; 4,11]	90/143 (62,9)	2,33 [1,48; 3,32]	0,98 [0,73; 1,31]	0,8312
EORTC QLQ - C30 – Kognitive Funktion					
Datenschnitt: 08.06.2021					
91/145 (62,8)	2,96 [2,10; 4,40]	86/143 (60,1)	2,92 [2,10; 4,30]	1,02 [0,76; 1,37]	0,9263
Datenschnitt: 30.05.2020					
88/145 (60,7)	2,96 [2,10; 4,40]	85/143 (59,4)	2,92 [2,10; 4,30]	1,02 [0,75; 1,37]	0,9420
EORTC QLQ - C30 – Soziale Funktion					
Datenschnitt: 08.06.2021					
79/145 (54,5)	3,88 [2,79; 11,24]	61/143 (42,7)	n.e. [4,76; n.b.]	1,32 [0,94; 1,85]	0,1079
Datenschnitt: 30.05.2020					
77/145 (53,1)	3,88 [2,79; 9,10]	61/143 (42,7)	n.e. [4,76; n.b.]	1,32 [0,94; 1,85]	0,1032
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

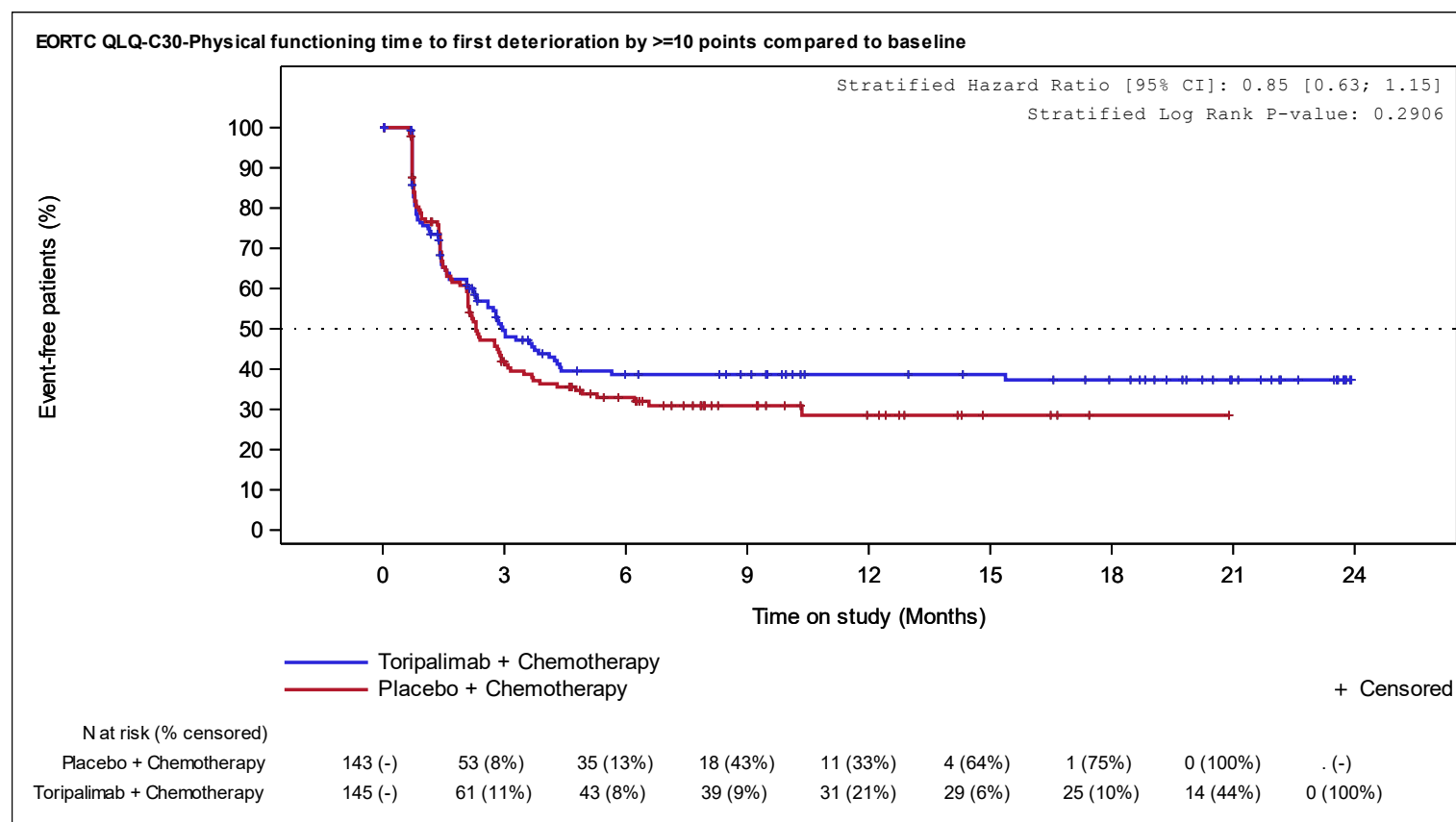
Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ - C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala globaler Gesundheitsstatus des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

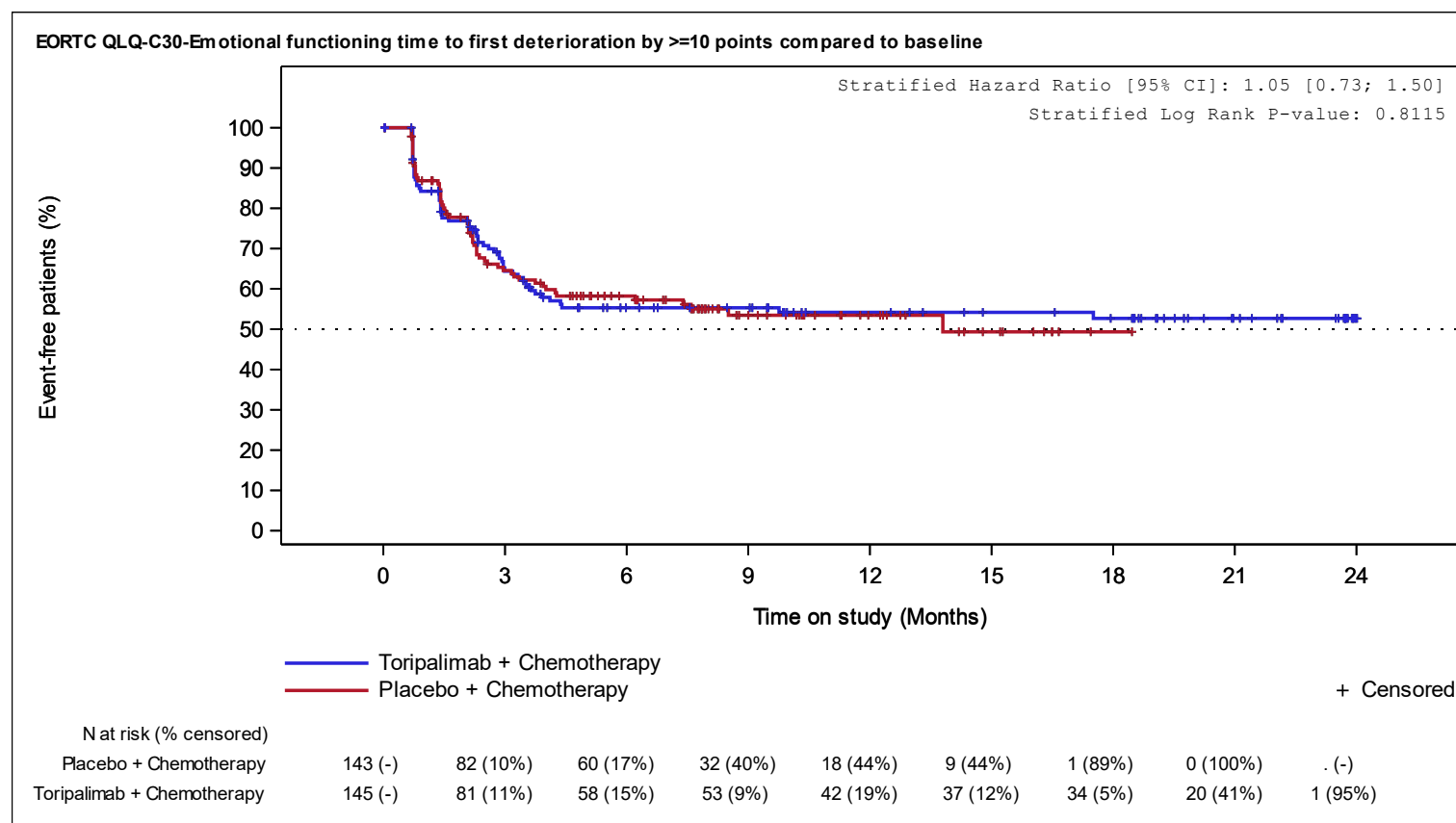
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala physische Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

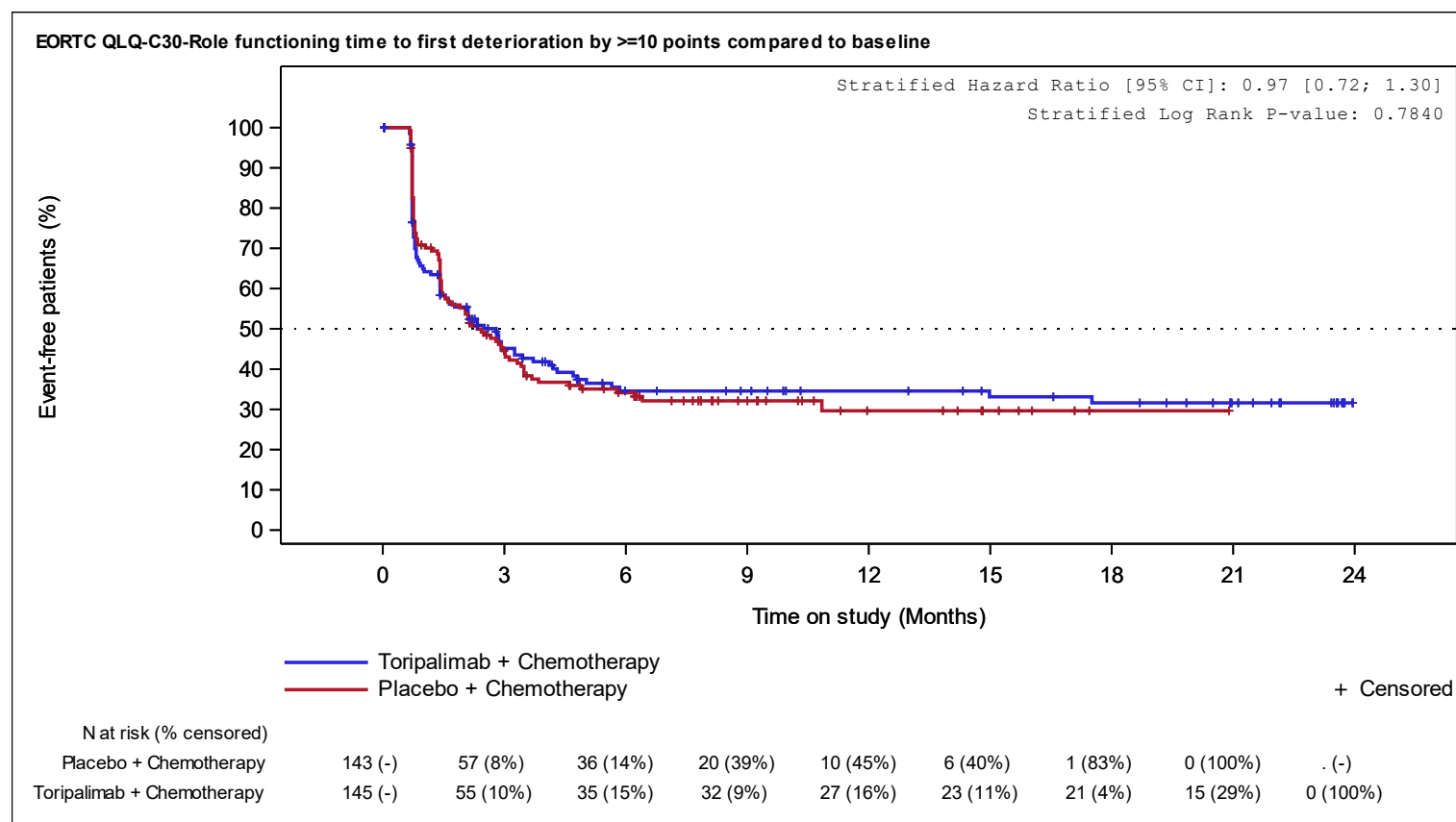
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala emotionale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

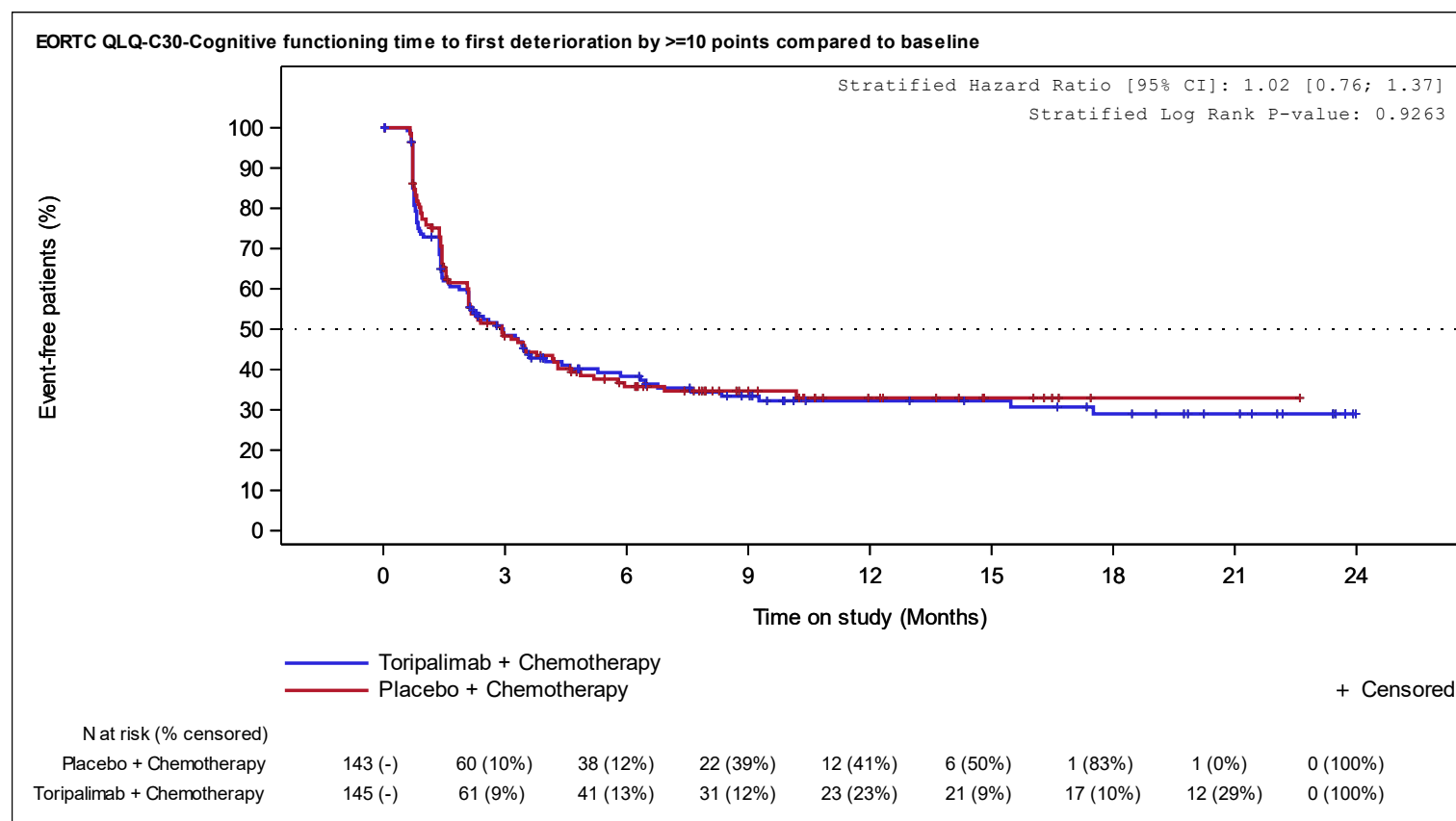
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Rollenfunktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

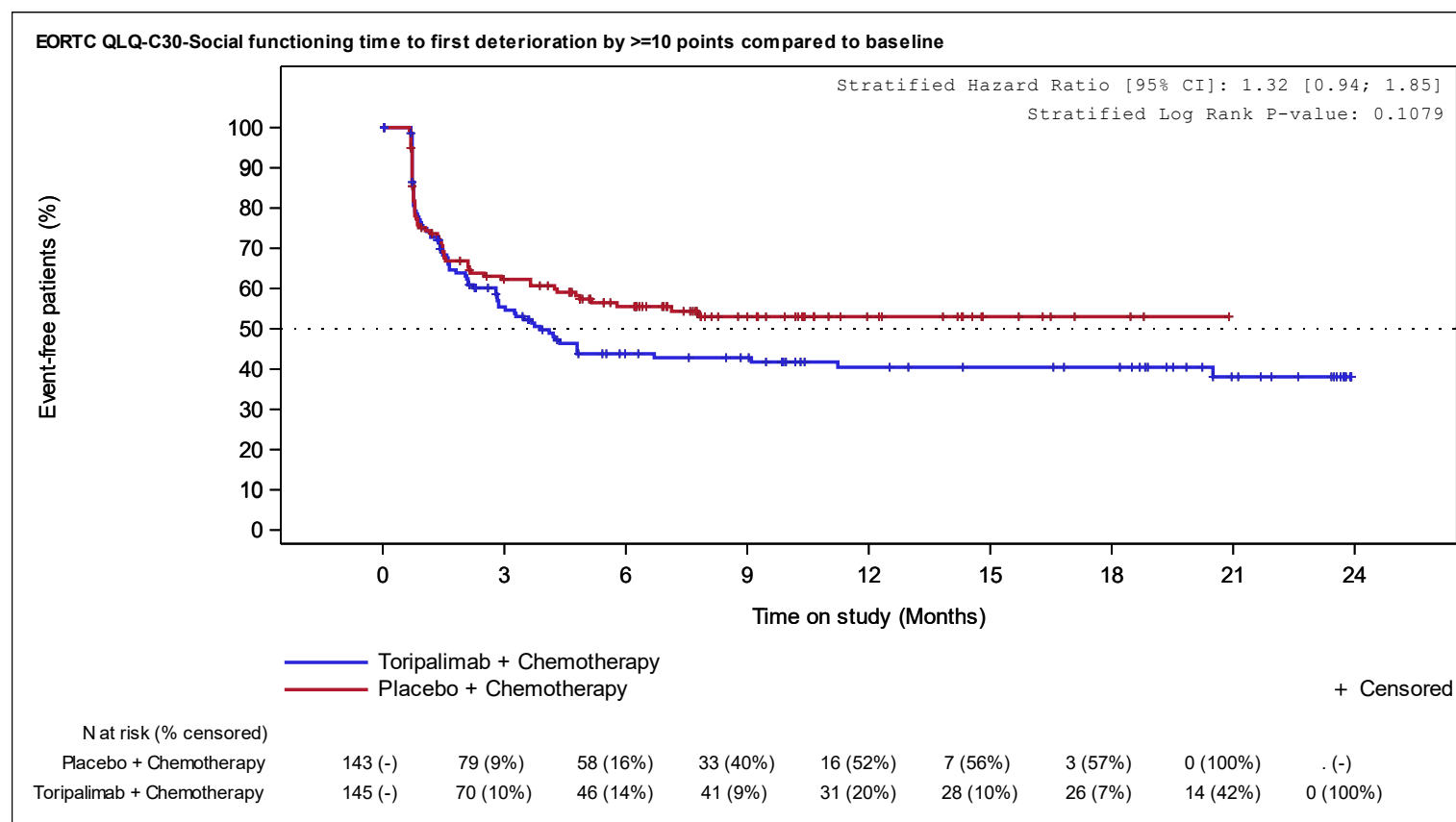
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala kognitive Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala soziale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung sind in Anhang 4-G dargestellt.

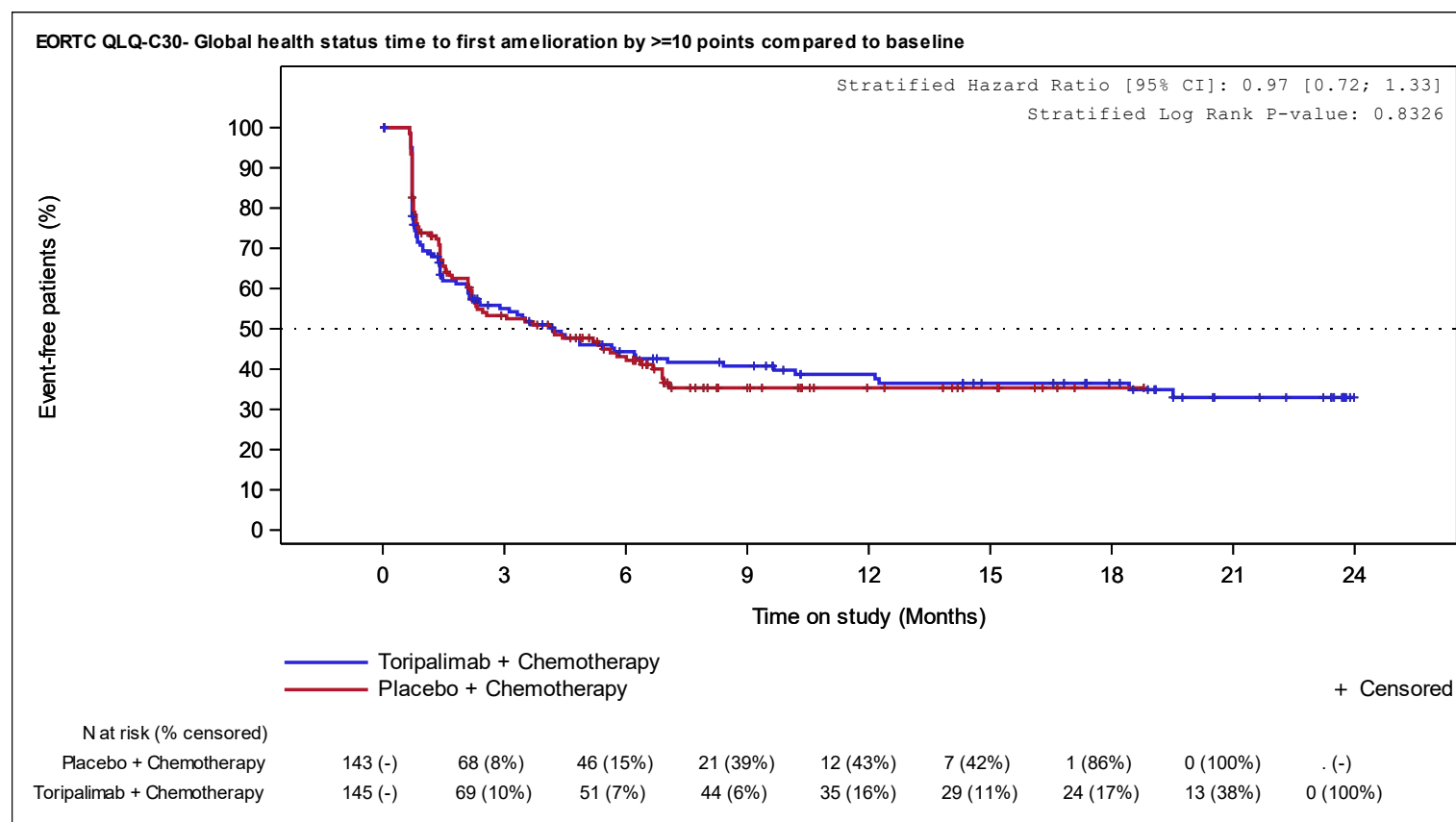
Zeit bis zur ersten Verbesserung

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
<i>EORTC QLQ - C30 – Globaler Gesundheitsstatus</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
85/145 (58,6)	4,24 [2,14; 8,41]	82/143 (57,3)	4,21 [2,20; 6,37]	0,97 [0,72; 1,33]	0,8326
Datenschnitt: 30.05.2020					
82/145 (56,6)	4,24 [2,14; 7,03]	82/143 (57,3)	4,21 [2,20; 6,37]	0,97 [0,71; 1,32]	0,7985
<i>EORTC QLQ - C30 – Physische Funktion</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
44/145 (30,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	38/143 (26,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,70; 1,68]	0,7291
Datenschnitt: 30.05.2020					
41/145 (28,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	38/143 (26,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,05 [0,68; 1,65]	0,8180
<i>EORTC QLQ - C30 – Emotionale Funktion</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
57/145 (39,3)	n.e. [9,20; n.b.]	53/143 (37,1)	n.e. [8,28; n.b.]	0,99 [0,68; 1,44]	0,9485
Datenschnitt: 30.05.2020					
54/145 (37,2)	n.e. [9,20; n.b.]	51/143 (35,7)	n.e. [8,02; n.b.]	1,00 [0,68; 1,47]	0,9765

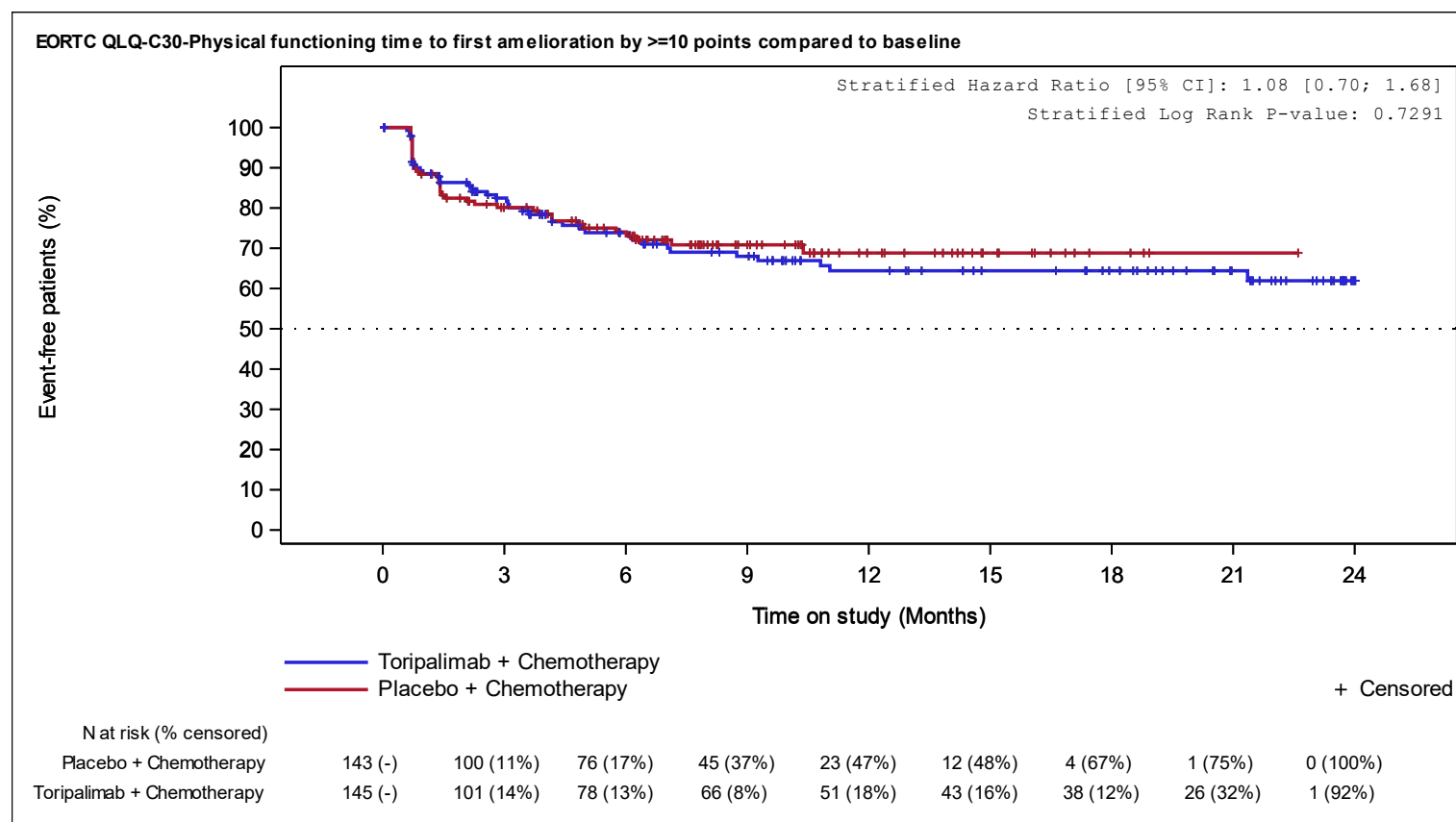
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
<i>EORTC QLQ - C30 – Rollenfunktion</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
47/145 (32,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	47/143 (32,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,62; 1,39]	0,7254
Datenschnitt: 30.05.2020					
46/145 (31,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	46/143 (32,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,95 [0,63; 1,44]	0,8347
<i>EORTC QLQ - C30 – Kognitive Funktion</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
58/145 (40,0)	n.e. [4,86; n.b.]	60/143 (42,0)	16,49 [4,90; n.b.]	0,87 [0,60; 1,25]	0,4516
Datenschnitt: 30.05.2020					
55/145 (37,9)	n.e. [4,86; n.b.]	60/143 (42,0)	16,49 [4,90; n.b.]	0,87 [0,60; 1,26]	0,4590
<i>EORTC QLQ - C30 – Soziale Funktion</i>					
Datenschnitt: 08.06.2021					
80/145 (55,2)	4,17 [2,27; 8,38]	92/143 (64,3)	2,79 [1,41; 4,53]	0,74 [0,55; 1,01]	0,0516
Datenschnitt: 30.05.2020					
76/145 (52,4)	4,17 [2,27; n.b.]	90/143 (62,9)	2,79 [1,41; 4,53]	0,74 [0,55; 1,01]	0,0550
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ - C30 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

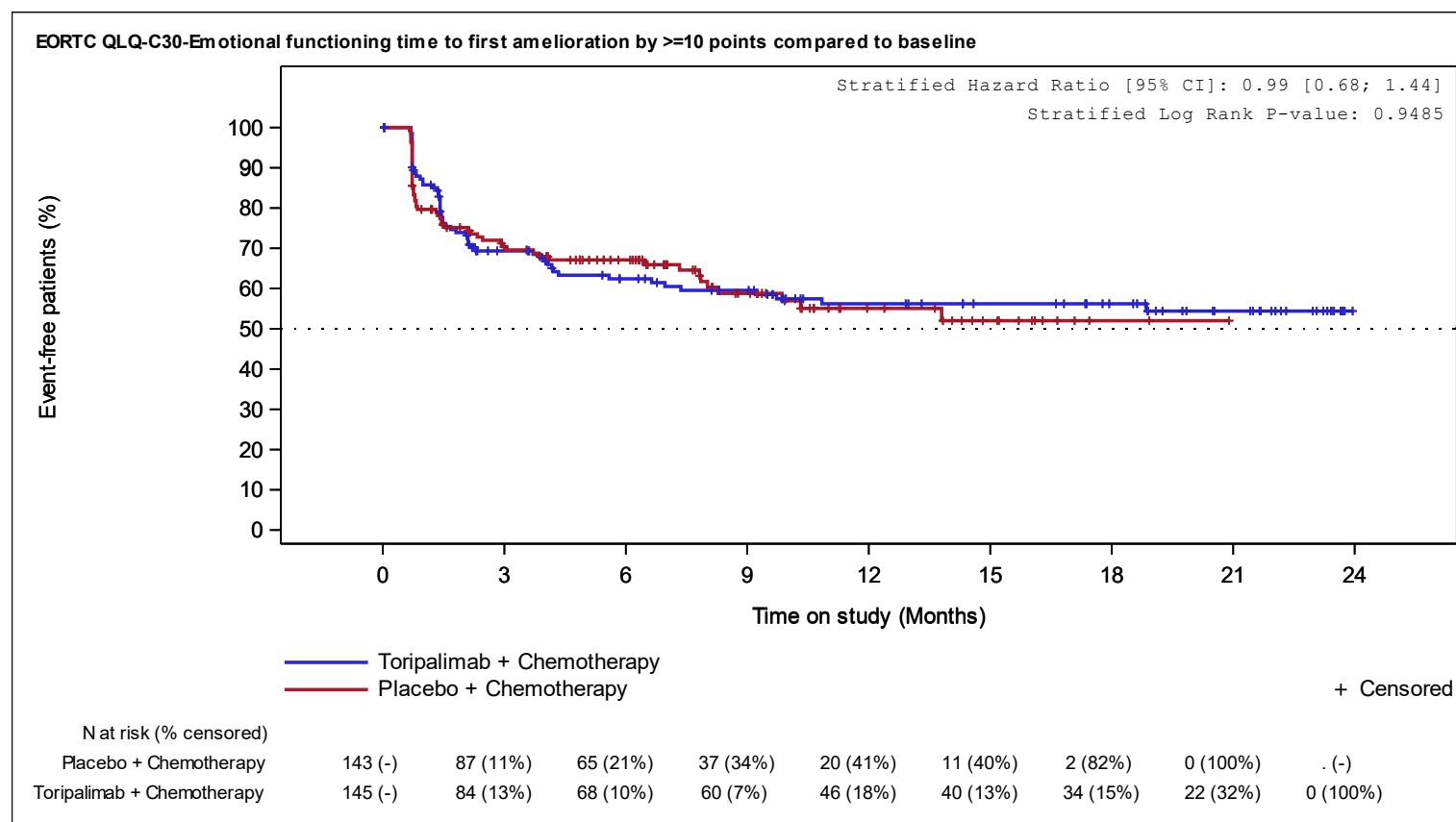
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala globaler Gesundheitsstatus des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala physische Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

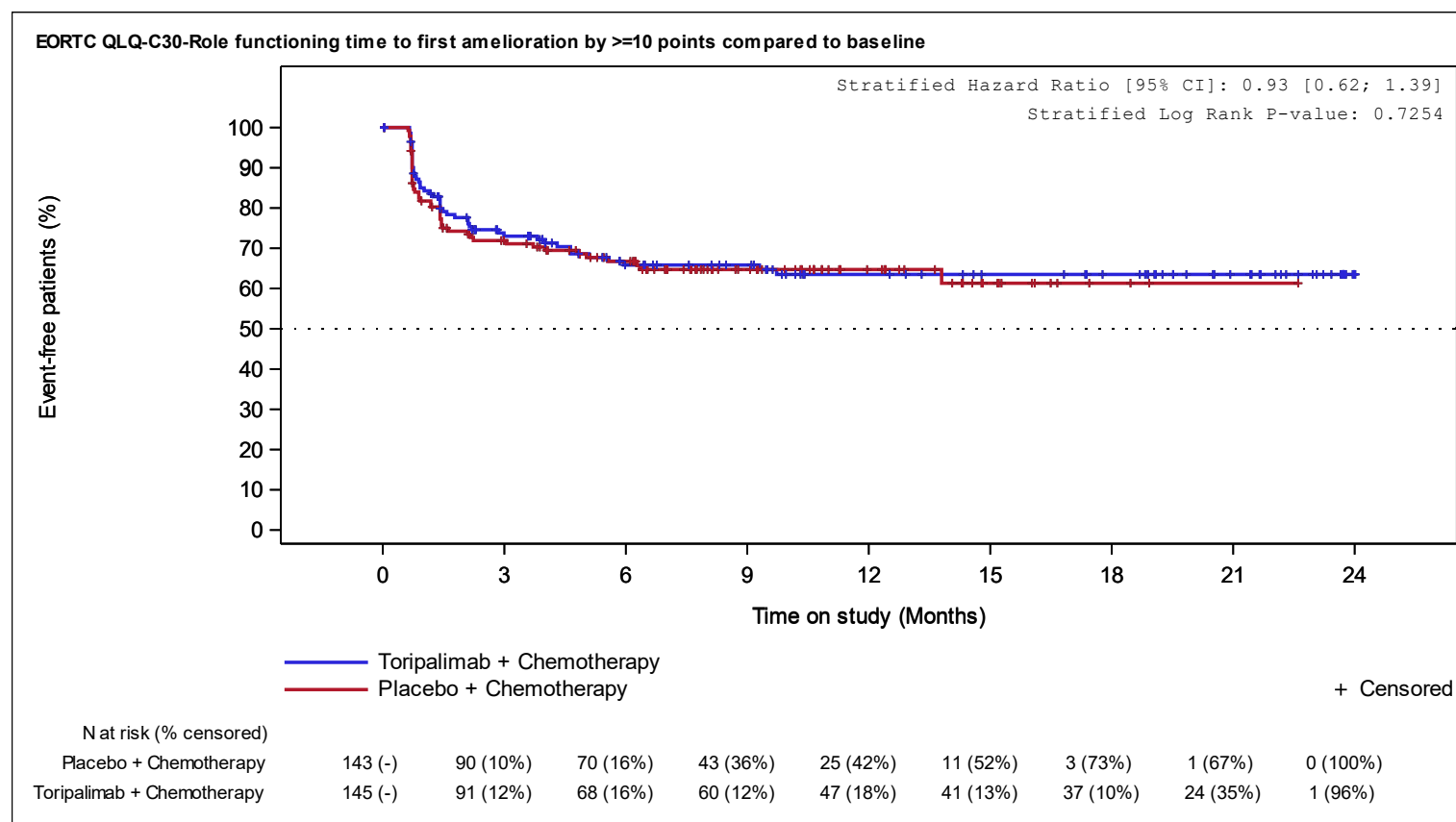
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala emotionale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

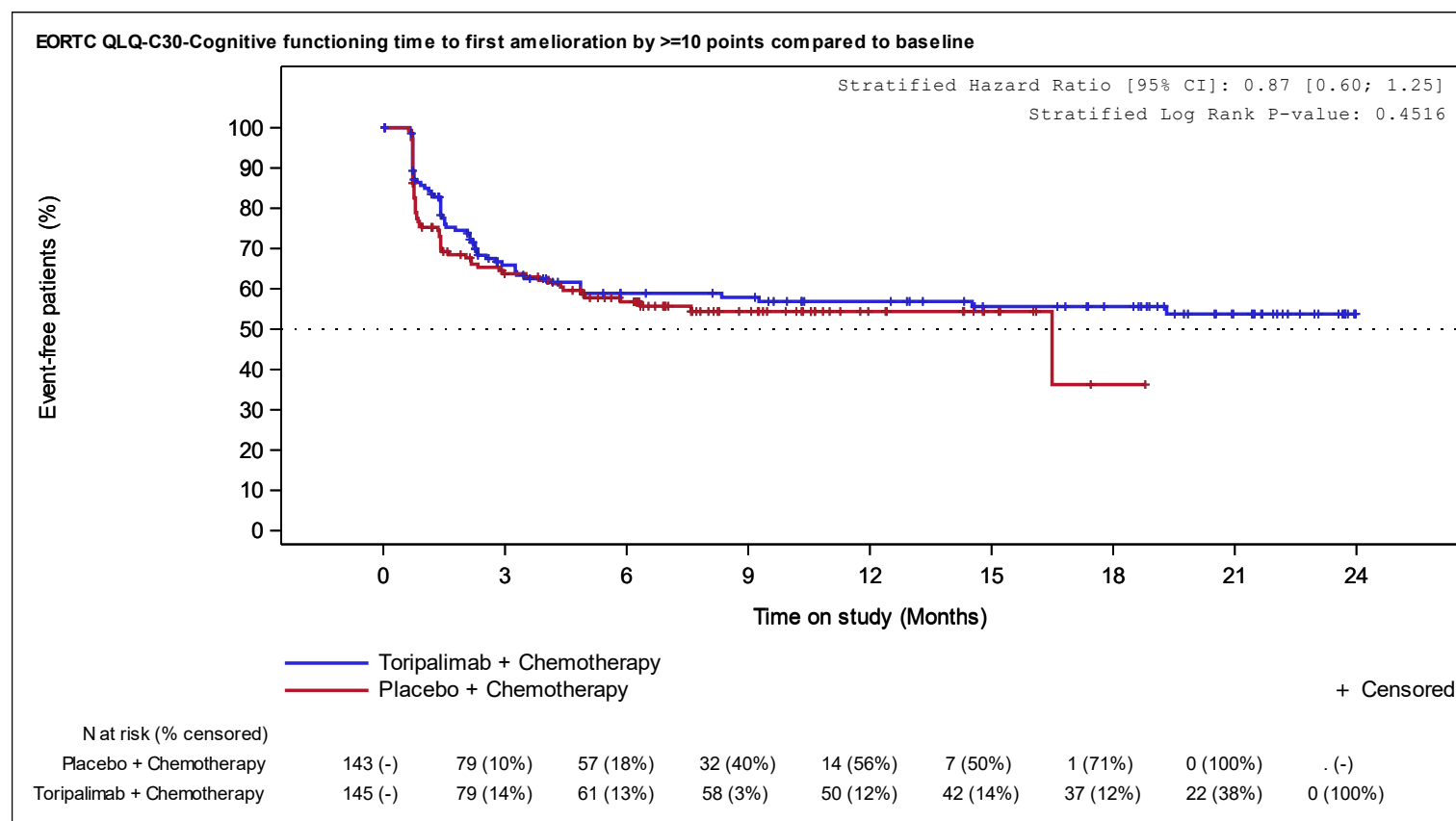
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Rollenfunktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

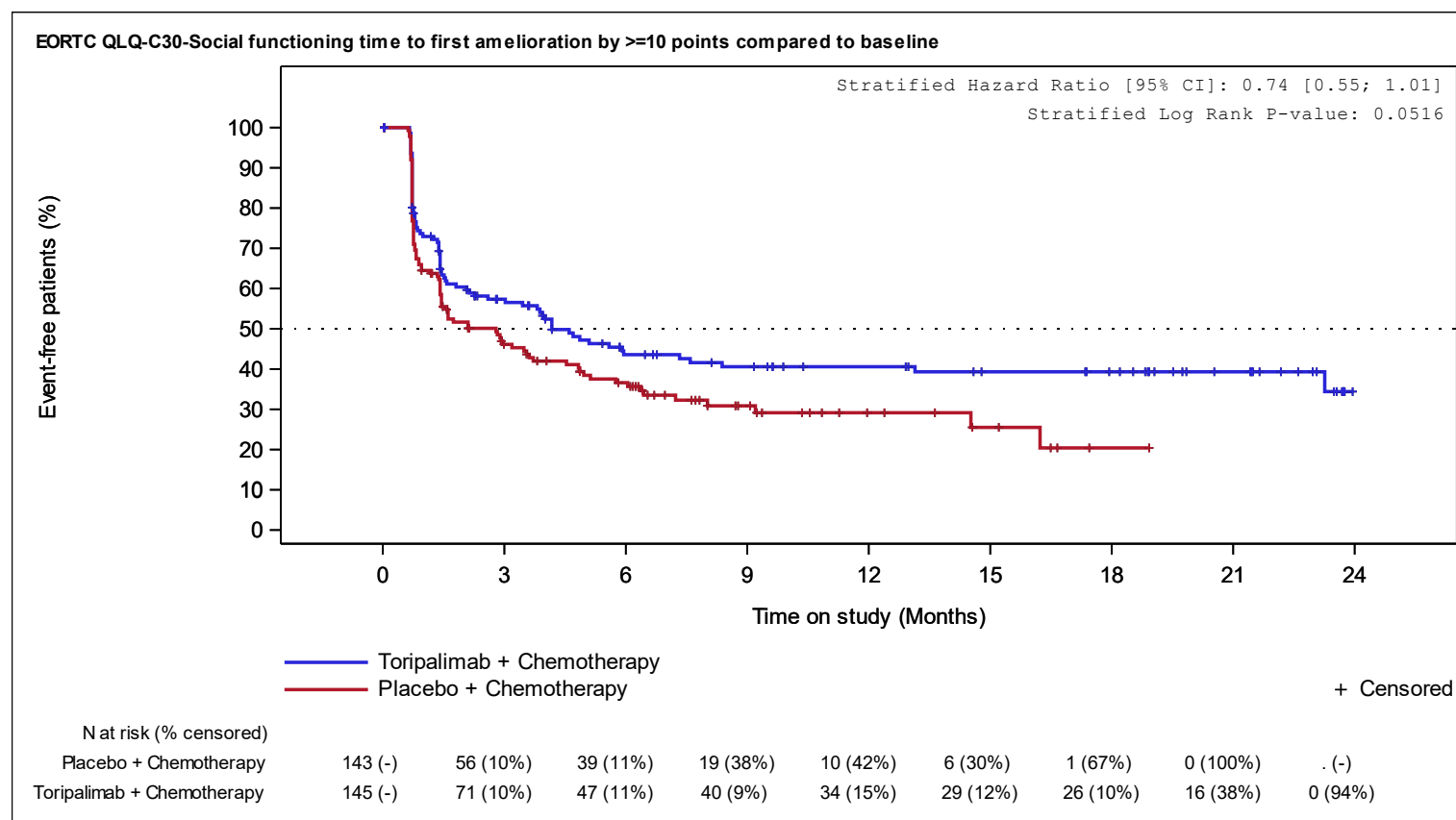
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala kognitive Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala soziale Funktion des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verbesserung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.3.2 EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen)

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> Der EORTC QLQ - H&N35 ist ein Fragebogen zur Messung von erkrankungsspezifischen Symptomen und der Lebensqualität bei Patienten mit Kopf- und Halskrebserkrankungen. Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der EORTC QLQ - H&N35 3 Multi-Item-Skalen (Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten, verminderte Sexualität). <i>Datenerhebung:</i> Der EORTC QLQ - H&N35 wurde an Tag 1 ($\pm$ 3 Tage) jedes 3-Wochen-Zyklus bis zu übermäßiger Toxizität, Fortschreiten der Erkrankung, Tod, Widerruf der Einwilligung, Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 8 Zyklen erhoben. Es wurde jeweils die Beschwerdesymptomatik der vorangehenden Woche bewertet. Die Fragen bezüglich der Funktionsskalen wurden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 – 4 bewertet. Zur Auswertung wurden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf einer Skala von 0 – 100 standardisiert. Ein höherer Punktwert gegenüber dem Vergleichszeitpunkt steht für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens [24]. Im Falle unvollständiger Daten wurde, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt wurden, ein anteiliger Wert berechnet, d. h. der Durchschnitt der beantworteten Items wurde ermittelt und auf die volle Skala hochgerechnet. Für Subskalen, bei denen weniger als 50 % der Items ausgefüllt wurden, galt die Subskala als fehlend [24]. Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) wurde die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch bedeutsamen Veränderung im Vergleich zu Baseline bewertet. Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten Veränderung um $\geq$ 10 Punkte (MCID) gegenüber Studienbeginn ermittelt wurden [27, 46]. Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft, wenn ihr Baseline-Wert bei $\leq$ 90 Punkten (für eine mögliche Verschlechterung) und bei $\geq$ 10 Punkten (für eine mögliche Verbesserung) lag, sie jedoch keine Veränderung von $\geq$ 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreichten. Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen Erhebung des Endpunktes zensiert, sofern bis dahin keine Veränderung um $\geq$ 10 Punkte eingetreten war. Auch Todesfälle wurden als zensierte Beobachtungen in die Analyse einbezogen. Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) wurde die Zeit bis zum ersten Eintreten einer klinisch bedeutsamen Veränderung im Vergleich zu Baseline bewertet. Klinisch bedeutsame Veränderungen wurden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur ersten Veränderung um $\geq$ 10 Punkte (MCID) gegenüber Baseline ermittelt wurde [27, 46].

Studie	Operationalisierung
	Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft, wenn ihr Baseline-Wert bei ≤ 90 Punkten (für eine mögliche Verschlechterung) und bei ≥ 10 Punkten (für eine mögliche Verbesserung) lag, sie jedoch keine Veränderung von ≥ 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreichten. Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten abgeschlossenen Erhebung des Endpunktes zensiert, sofern bis dahin keine Veränderung um ≥ 10 Punkte eingetreten war. Auch Todesfälle wurden als zensierte Beobachtungen in die Analyse einbezogen. <i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Die Stratifizierung erfolgte gemäß dem SAP nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert). Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2012. <i>Sensitivitätsanalysen:</i> Es wurde zusätzlich zur Operationalisierung Zeit bis zum ersten Eintreten einer Verschlechterung eine stetige Analyse berechnet. Die Ergebnisse für den Datenschnitt zum 08.06.2021 sind in Anhang 4-G dargestellt. <u>Definition</u> Siehe die Definitionen der maßgeblichen Analyse. <u>Datenerhebung</u> Im Falle unvollständiger Daten wurde ein anteiliger Wert berechnet, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt waren. Dabei wurde der Durchschnitt der beantworteten Items ermittelt und auf die gesamte Skala hochgerechnet. Wurden weniger als 50 % der Items einer Subskala ausgefüllt, galt diese Subskala als fehlend [23]. Weitere Details siehe Datenerhebung der maßgeblichen Analyse. <u>Datenanalyse</u> Der Behandlungseffekt, beurteilt anhand der mittleren Änderung gegenüber Baseline der patientenberichteten Funktionsskalen des EORTC QLQ - H&N35 und dem zugehörigen 95 %-KI, wurde mithilfe des MMRM geschätzt. Hierzu erfolgte eine Adjustierung nach der Behandlungsgruppe und nach den Baseline-Werten der Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 oder 1) und dem Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) sowie den Baseline-Werten des jeweiligen Endpunkts und dem Auswertungszeitpunkt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz wird in Form von Hedges'g berichtet. Ein beobachteter Effekt wurde als klinisch relevant eingestuft, wenn das 95 %-KI des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 – 0,2 lag.

Studie	Operationalisierung
	<u>Analysepopulation und relevante Datenschnitte</u> Die Analysen beruhen auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt, und den Datenschnitten zum 30.05.2020 und 08.06.2021.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied); MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; PRO: Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt); SAP: Statistischer Analyseplan.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt
EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) hin:

- 1) Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) erfolgte ab diesem Zeitpunkt die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 unverblindet. Dementsprechend besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis des ITT-Prinzips und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen).

Die Rücklaufquoten der EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) entsprechen den in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 dargestellten Rücklaufquoten der EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) und können der Tabelle 4-34 entnommen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

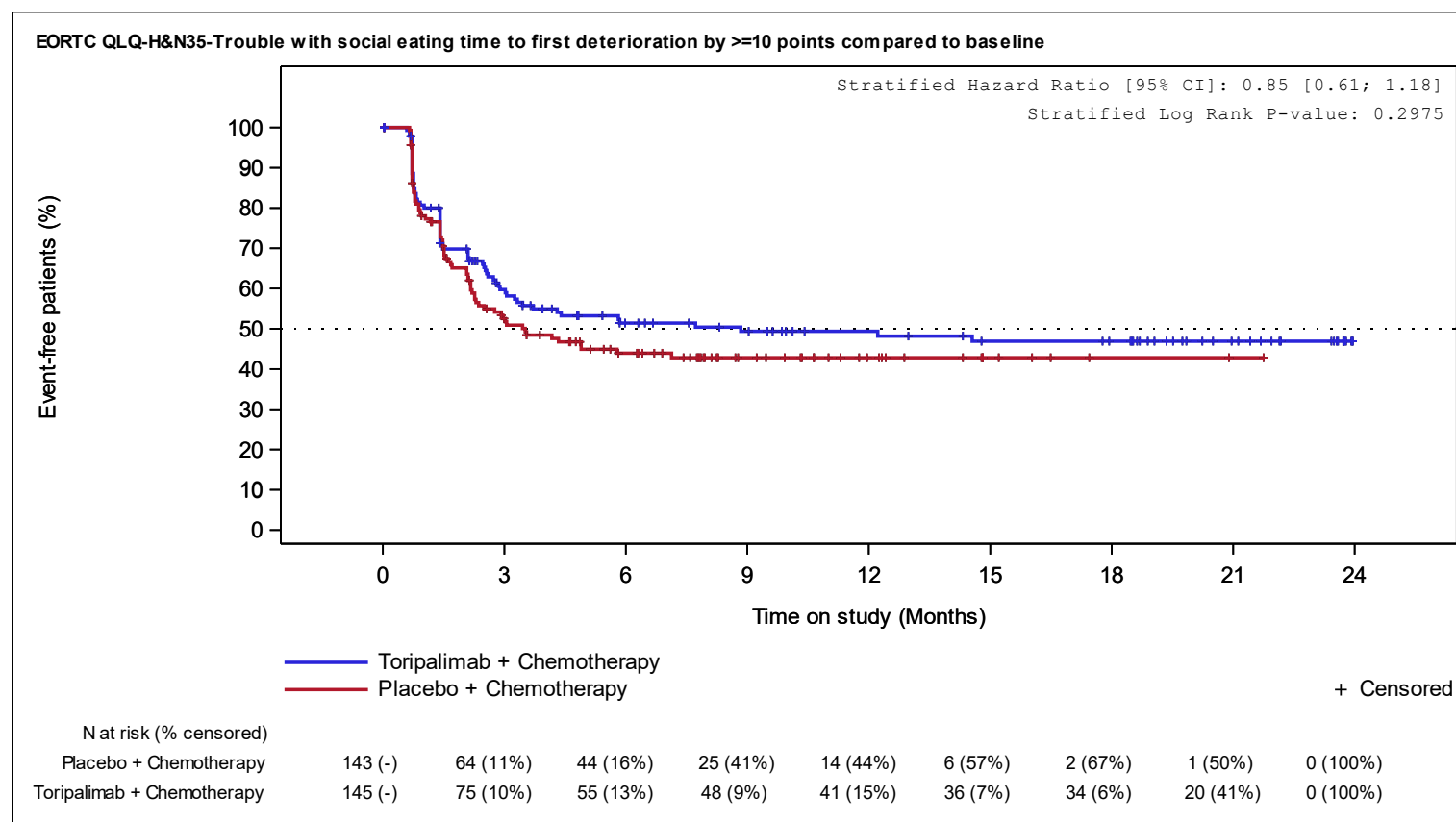
Zeit bis zur ersten Verschlechterung

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
EORTC QLQ - H&N35 – Probleme in der Öffentlichkeit zu essen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
69/145 (47,6)	8,84 [3,06; n.b.]	74/143 (51,7)	3,52 [2,27; n.b.]	0,85 [0,61; 1,18]	0,2975
Datenschnitt: 30.05.2020					
67/145 (46,2)	8,84 [3,06; n.b.]	74/143 (51,7)	3,52 [2,27; n.b.]	0,84 [0,60; 1,17]	0,2710

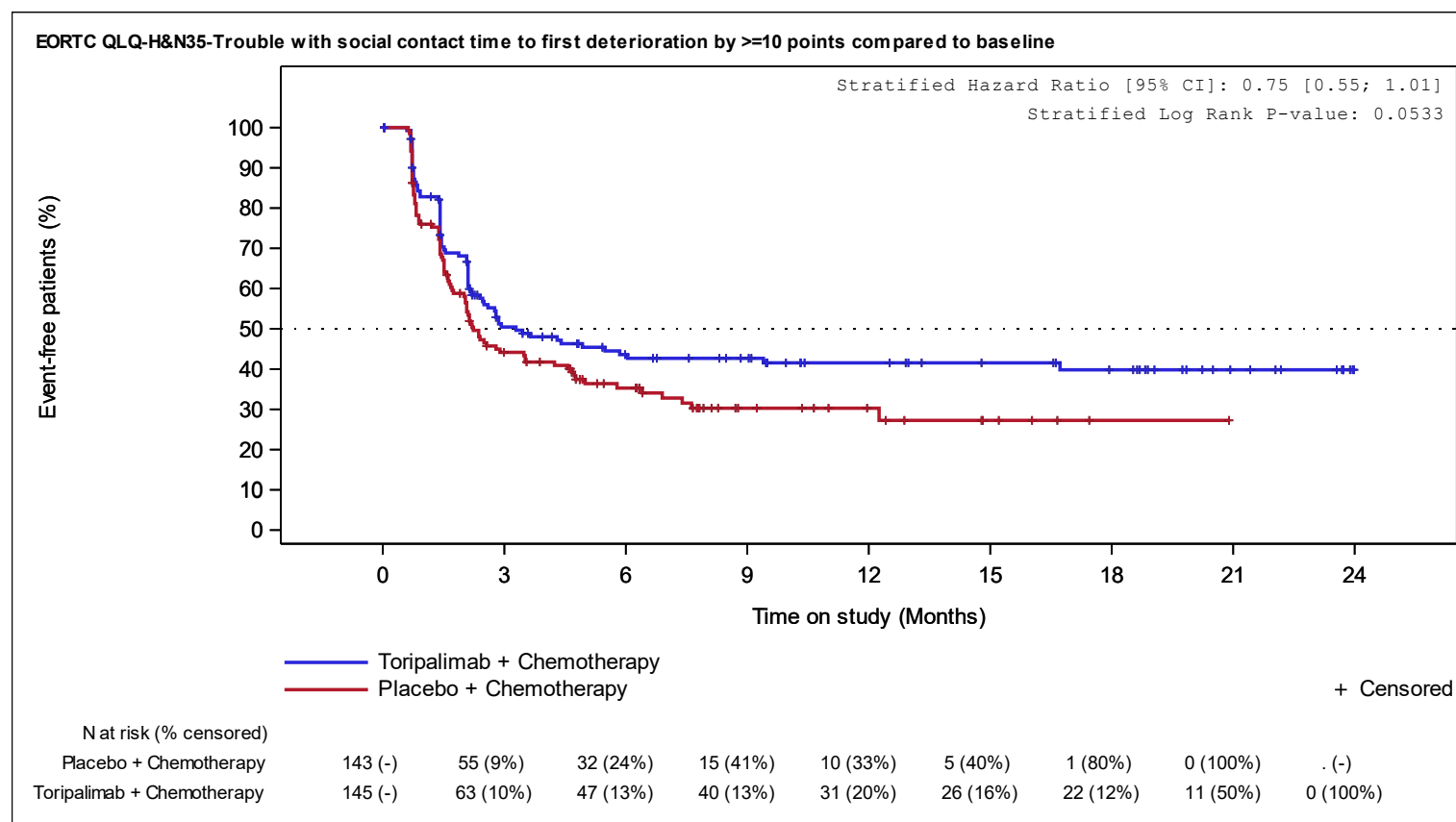
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
EORTC QLQ - H&N35 – Probleme mit Sozialkontakten					
Datenschnitt: 08.06.2021					
78/145 (53,8)	3,29 [2,20; 9,40]	90/143 (62,9)	2,23 [2,00; 3,52]	0,75 [0,55; 1,01]	0,0533
Datenschnitt: 30.05.2020					
76/145 (52,4)	3,29 [2,20; n.b.]	88/143 (61,5)	2,23 [2,00; 3,52]	0,76 [0,56; 1,04]	0,0777
EORTC QLQ - H&N35 – Verminderte Sexualität					
Datenschnitt: 08.06.2021					
80/145 (55,2)	2,99 [2,30; 5,26]	79/143 (55,2)	3,48 [2,14; 6,01]	1,02 [0,75; 1,40]	0,9041
Datenschnitt: 30.05.2020					
79/145 (54,5)	2,99 [2,30; 5,26]	79/143 (55,2)	3,48 [2,14; 6,01]	1,02 [0,74; 1,39]	0,9344
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ - H&N35 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



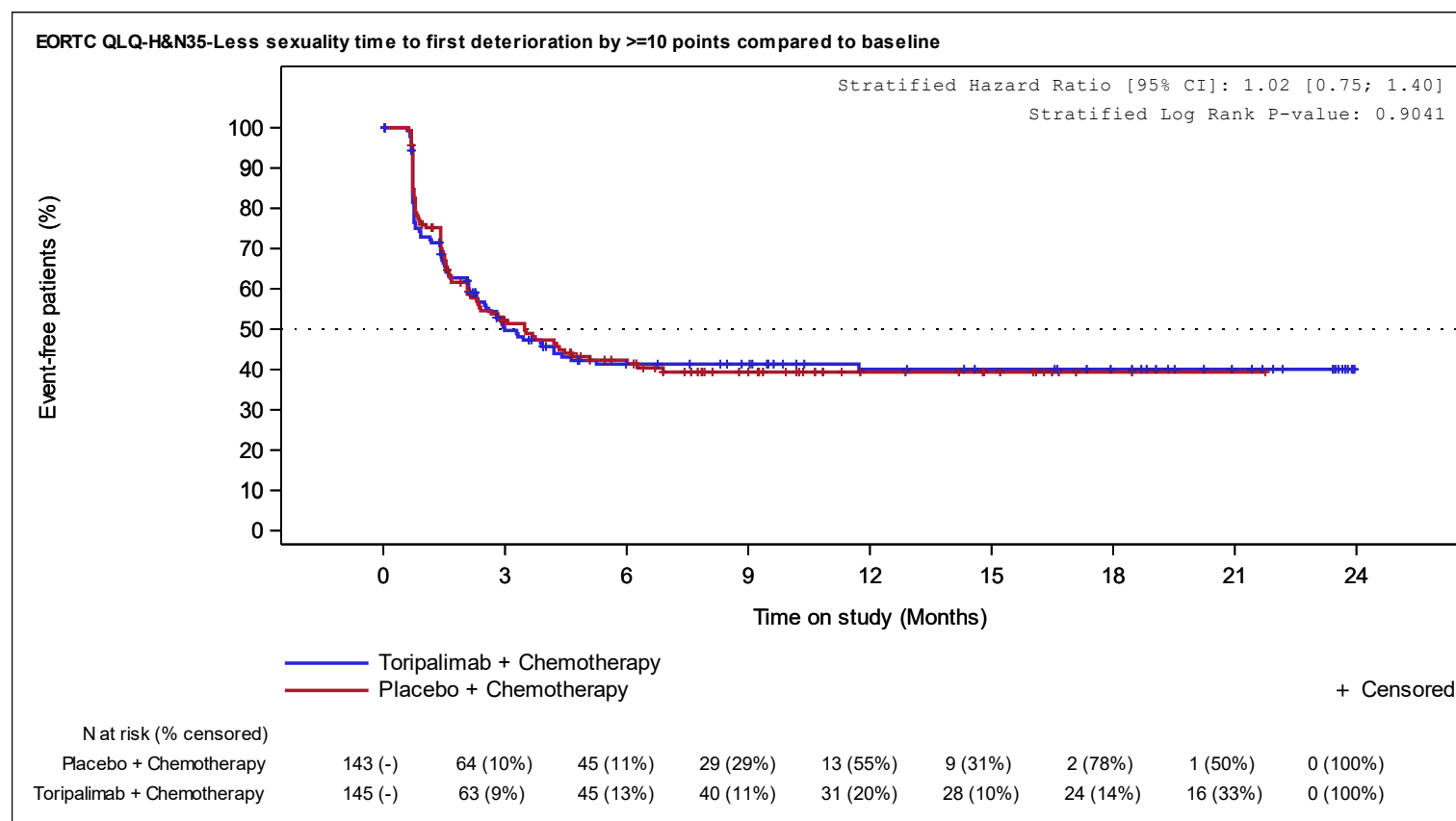
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme in der Öffentlichkeit zu essen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den die Subskala verminderte Sexualität des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

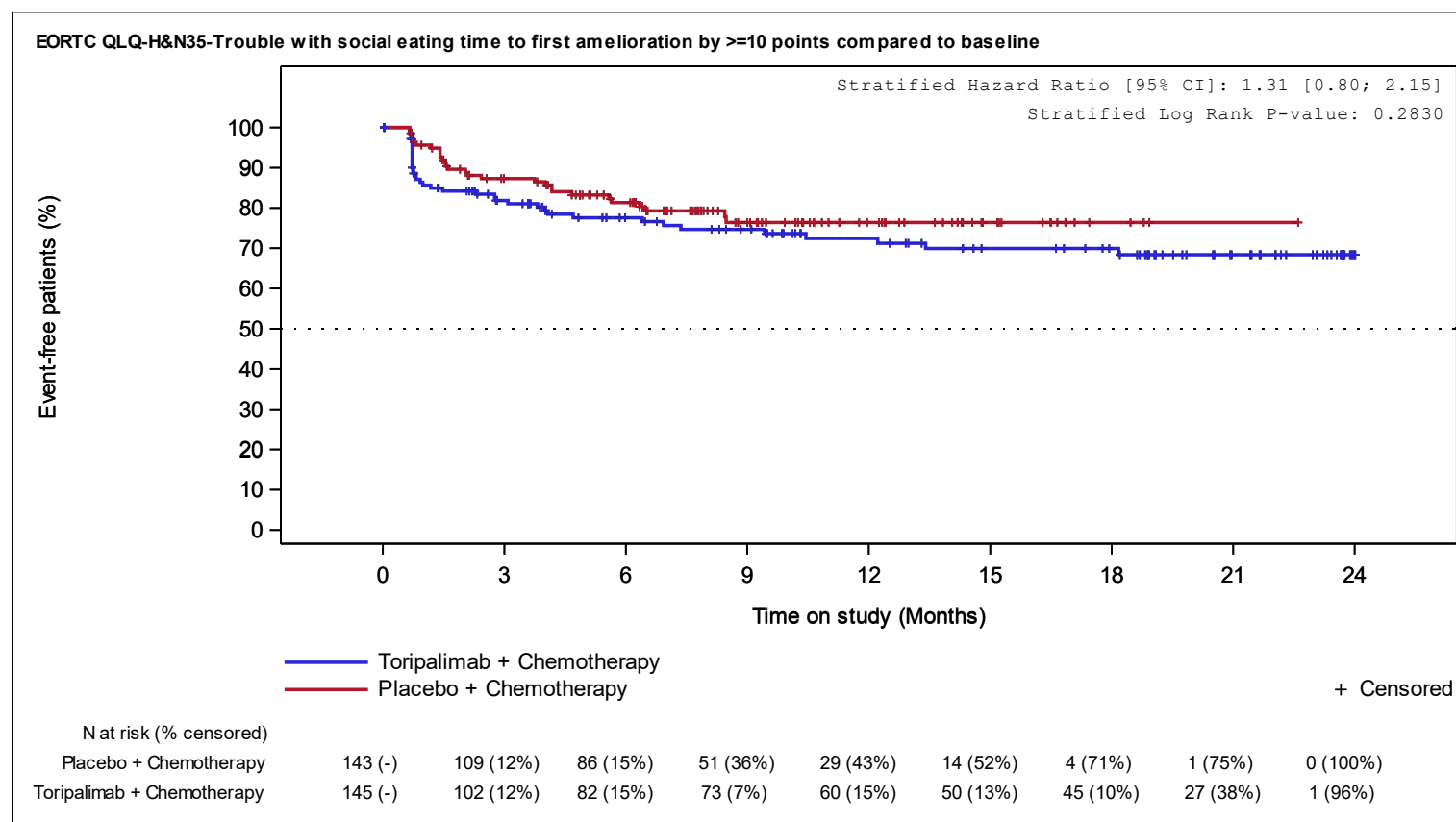
Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Zeit bis zur ersten Verbesserung

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

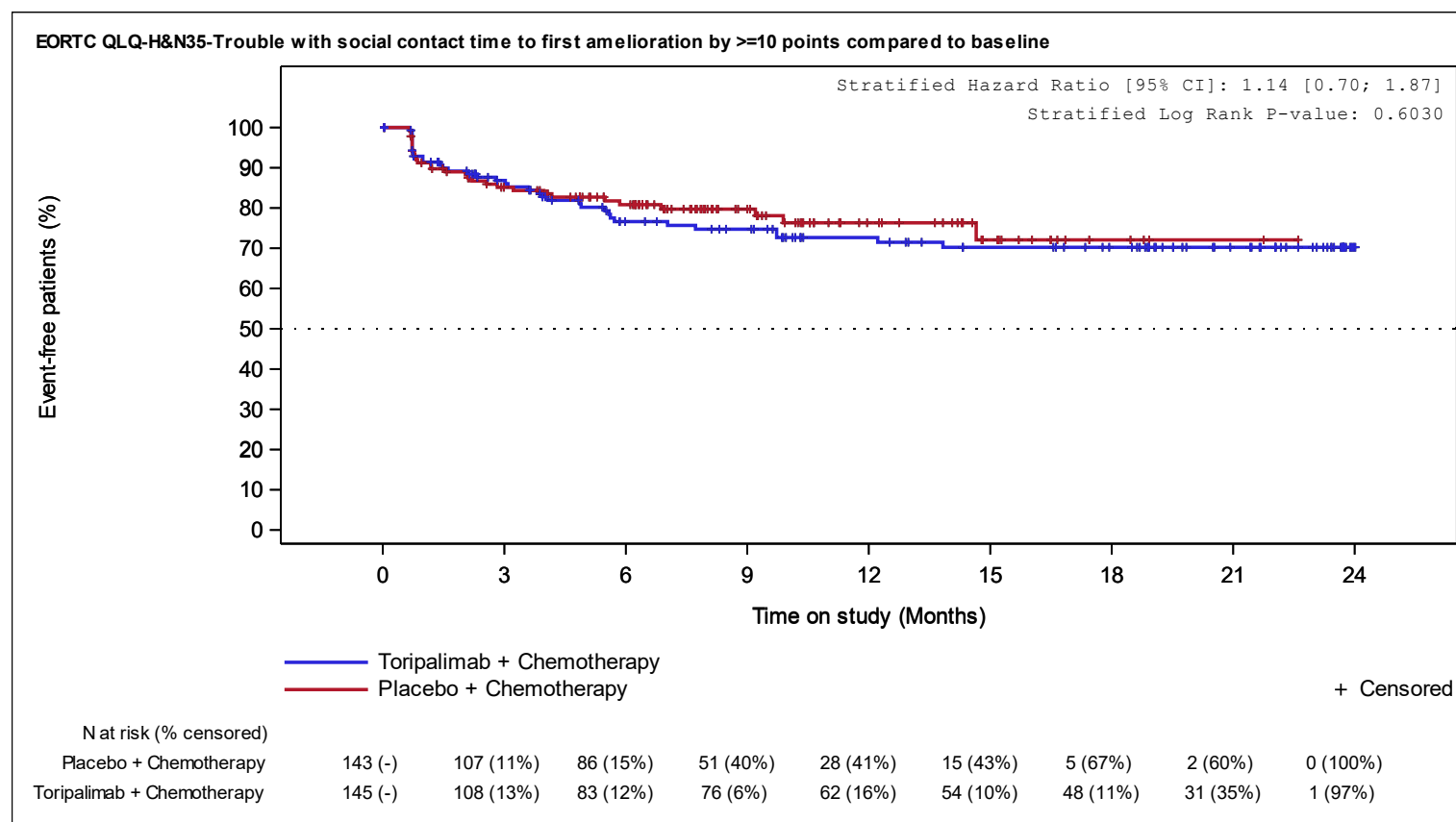
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
EORTC QLQ - H&N35 – Probleme in der Öffentlichkeit zu essen					
Datenschnitt: 08.06.2021					
38/145 (26,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	28/143 (19,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,31 [0,80; 2,15]	0,2830
Datenschnitt: 30.05.2020					
35/145 (24,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	28/143 (19,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,29 [0,78; 2,12]	0,3229
EORTC QLQ - H&N35 – Probleme mit Sozialkontakten					
Datenschnitt: 08.06.2021					
36/145 (24,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	29/143 (20,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,70; 1,87]	0,6030
Datenschnitt: 30.05.2020					
33/145 (22,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	29/143 (20,3)	n.e. [14,65; n.b.]	1,12 [0,68; 1,85]	0,6609
EORTC QLQ - H&N35 – Verminderte Sexualität					
Datenschnitt: 08.06.2021					
62/145 (42,8)	18,17 [7,66; n.b.]	63/143 (44,1)	10,35 [5,62; n.b.]	0,82 [0,58; 1,18]	0,2797
Datenschnitt: 30.05.2020					
55/145 (37,9)	n.e. [7,66; n.b.]	61/143 (42,7)	10,35 [5,62; n.b.]	0,84 [0,58; 1,20]	0,3347
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Funktionsskalen des EORTC QLQ - H&N35 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.



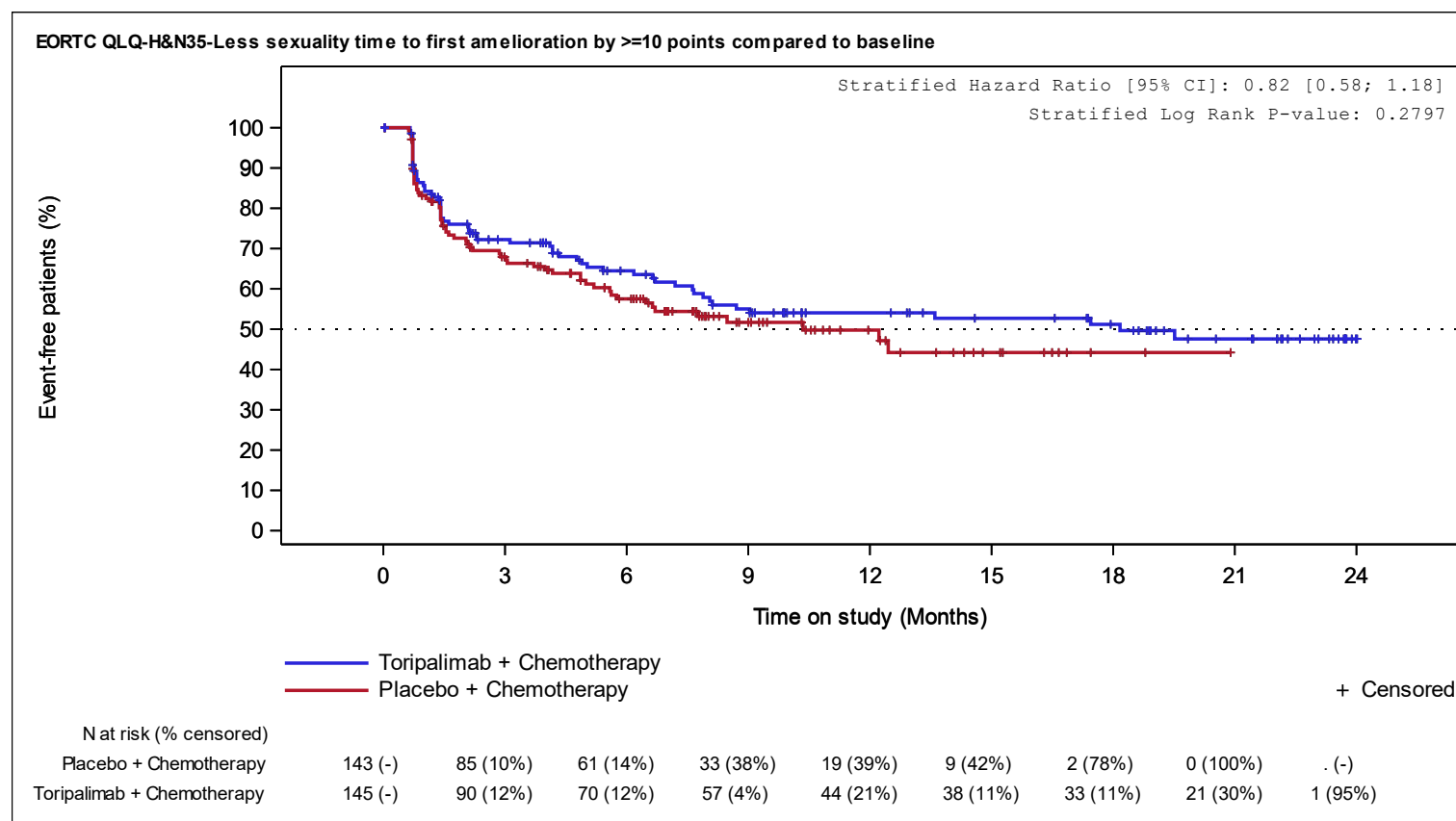
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme in der Öffentlichkeit zu essen des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Subskala verminderte Sexualität des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

Die Kaplan-Meier-Kurven des 1. Datenschnitts zum 30.05.2020 für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung sind in Anhang 4-G dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
JUPITER-02	<i>Definition:</i> UE umfassen jedes unerwünschte Auftreten eines medizinischen Ereignisses bei einem Studienteilnehmer, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Daher umfassen UE jegliche ungünstige oder ungewollte Anzeichen (inklusive abnormale Laborparameter), Symptome oder jede Erkrankungen, die im Studienzeitraum auftraten. <i>Datenerhebung:</i> Alle UE, einschließlich neu auftretende UE sowie Verschlechterungen von UE, die zu Baseline bereits vorhanden waren, wurden ab der 1. Dosis der Studienbehandlung bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung anhand MedDRA Version 23.0 dokumentiert. Der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI CTCAE v5.0 eingestuft. Der im eCRF dokumentierte höchste Schweregrad wurde übernommen. Fehlende Angaben zum Schweregrad wurden nicht ersetzt. Es werden folgende UE dargestellt: • UE Gesamtraten: ○ Jegliche UE ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung) • UE nach SOC und PT: ○ Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung) • UESI, die a priori definiert wurden, und nach ihrem Schweregrad dargestellt wurden (jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE): ○ Verdacht auf immunbedingte Myokarditis: eine Erhöhung der Myokardenzyme in Verbindung mit Veränderungen im EKG oder klinischen Symptomen ○ Abnormale Leberfunktion, die die Kriterien des Hy's Law erfüllt: erhöhte ALT oder AST ($> 3 \times \text{ULN}$) in Kombination mit einem erhöhtem Gesamtbilirubin ($> 2 \times \text{ULN}$) oder klinischem Ikterus in Abwesenheit von Cholestase oder anderen Ursachen der Hyperbilirubinämie. Die im Studienprotokoll klinisch definierten UESI wurden im Studienverlauf gemäß internationaler Standardpraxis anhand der jeweils zutreffenden MedDRA-Begriffe kodiert und im CSR entsprechend berichtet:

Studie	Operationalisierung
	• SOC Cardiac Disorders – PT Myocarditis für immunbedingte Myokarditis • SOC Hepatobiliary Disorders – PT Hepatic Function Abnormal für abnormale Leberfunktion nach Hy's Law Die Darstellung im vorliegenden Modul 4 erfolgt analog zum CSR entsprechend der MedDRA-Terminologie. Zusätzlich zu diesen Ereignissen wurde im Datenschnitt vom 08.06.2021 ein Ereignis aus der SOC Untersuchungen – PT Abnormer Schilddrüsenfunktionstest, vom Prüfarzt irrtümlich als UESI markiert. Dieser Fehler wurde jedoch im Datenschnitt vom 08.05.2022 korrigiert und das Ereignis wird im vorliegenden Modul 4 nicht berichtet. Gemäß der Dossievorlage sollen UE ohne Berücksichtigung solcher dargestellt werden, die eindeutig auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. In der Studie JUPITER-02 wurde der MedDRA-PT „PD“ aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort als krankheitsbezogenes Ereignis identifiziert und gemäß den Vorgaben zur Nutzenbewertung aus der UE-Analyse entfernt. Die bereinigten Gesamtraten sind in Anhang 4-G dargestellt. <i>Datenanalyse:</i> Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde gemäß dem SAP mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Dabei wurde die Behandlungsgruppe als Kovariate berücksichtigt. Der 2-seitige p-Wert wurde basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test dargestellt. Neben der Anzahl der Patienten mit Ereignis wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. <i>Analysepopulation und relevante Datenschnitte:</i> Die Analysen beruhen auf dem SAS, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben. Die UE werden für die Datenschnitte vom 30.05.2020, 08.06.2021 und 08.05.2022 dargestellt.
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CSR: Clinical Study Report; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen); EKG: Elektrokardiogramm; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set (Sicherheitsanalyseset); SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ULN: Upper Level of Normal (Oberer Grenzwert des Normbereichs).	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
JUPITER-02						
Jegliche UE	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Hoch
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUE	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führten	Niedrig	Ja ^a	Ja	Ja	Ja	Hoch
a: Die Studie JUPITER-02 wurde protokollgemäß bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-46 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hin:

- 1) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist bei den Endpunkten den UE auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vordefiniert waren.
- 2) Die Analyse erfolgte auf Basis des SAS, die alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben und der ITT-Population entspricht.
- 3) Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

- 4) Da die Endpunkte schwere UE und SUE durch objektive Kriterien definiert wurden, kann eine Verzerrung der Ergebnisse trotz fehlender Verblindung ab dem Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ausgeschlossen werden.

Eine Ausnahme zur oben beschriebenen Einschätzung des Verzerrungspotenzials stellt die Gesamtrate für jegliche UE dar. Die Gesamtrate für jegliche UE ist kein objektiv bestimmbarer Endpunkt, außerdem werden in der Gesamtrate für jegliche UE sowohl patientenrelevante Endpunkte als auch nicht patientenrelevante Endpunkte zusammengefasst (wie z. B. Laborwertveränderungen des CTCAE Grad ≥ 3). Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts jegliche UE nicht ausgeschlossen werden und somit wird das Verzerrungspotenzial auf hoch gesetzt. Auch für UE, die zum Therapieabbruch führten, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Unerwünschte Ereignisse

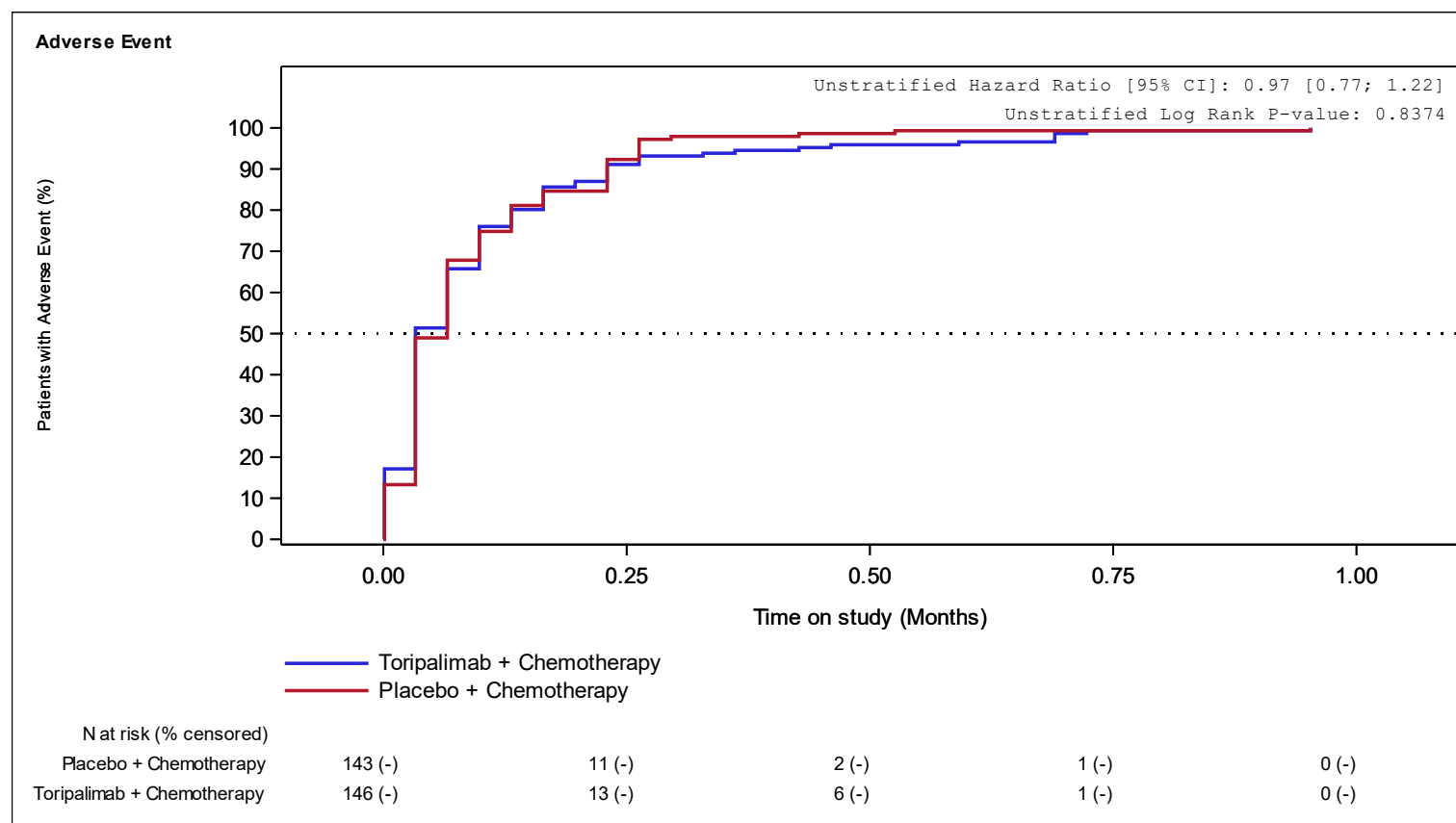
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Jegliche UE					
Datenschnitt: 08.05.2022					
146/146 (100,0)	0,03 [0,03; 0,07]	143/143 (100,0)	0,07 [0,03; 0,07]	0,98 [0,77; 1,24]	0,8626
Datenschnitt: 08.06.2021					
146/146 (100,0)	0,07 [0,03; 0,07]	143/143 (100,0)	0,07 [0,03; 0,07]	0,93 [0,73; 1,17]	0,5318
Datenschnitt: 30.05.2020					
146/146 (100,0)	0,07 [0,03; 0,07]	143/143 (100,0)	0,07 [0,03; 0,07]	0,91 [0,72; 1,15]	0,3820
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Datenschnitt: 08.05.2022					
131/146 (89,7)	0,67 [0,36; 0,82]	129/143 (90,2)	0,66 [0,46; 0,82]	1,02 [0,80; 1,30]	0,8424
Datenschnitt: 08.06.2021					
131/146 (89,7)	0,69 [0,36; 0,85]	129/143 (90,2)	0,66 [0,46; 0,82]	1,02 [0,80; 1,30]	0,8667
Datenschnitt: 30.05.2020					
130/146 (89,0)	0,69 [0,36; 0,85]	128/143 (89,5)	0,66 [0,46; 0,89]	1,03 [0,81; 1,32]	0,7946
SUE					
Datenschnitt: 08.05.2022					
64/146 (43,8)	n.e. [5,45; n.b.]	62/143 (43,4)	n.e. [4,44; n.b.]	0,99 [0,69; 1,40]	0,9418

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Datenschnitt: 08.06.2021					
63/146 (43,2)	n.e. [6,24; n.b.]	62/143 (43,4)	n.e. [4,44; n.b.]	0,96 [0,68; 1,37]	0,8472
Datenschnitt: 30.05.2020					
60/146 (41,1)	n.e. [6,24; n.b.]	62/143 (43,4)	n.e. [4,44; n.b.]	0,94 [0,66; 1,34]	0,7386
UE, die zum Therapieabbruch führten					
Datenschnitt: 08.05.2022					
17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	7/143 (4,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,25 [0,92; 5,49]	0,0681
Datenschnitt: 08.06.2021					
17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	7/143 (4,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,25 [0,92; 5,49]	0,0681
Datenschnitt: 30.05.2020					
11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	7/143 (4,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,58 [0,61; 4,06]	0,3434
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.					

Die Gesamtraten der UE zeigten konsistent über alle Datenschnitte hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

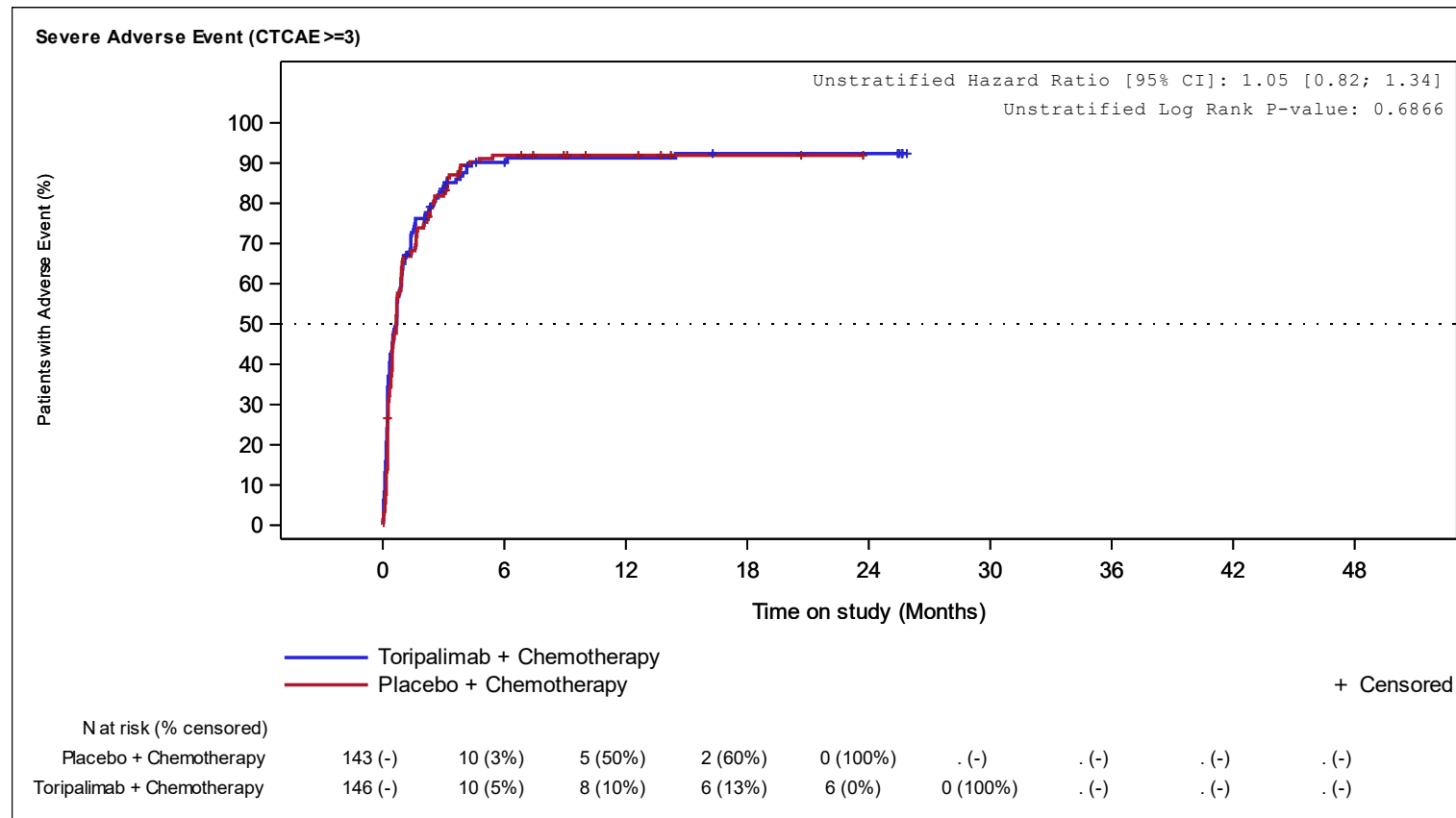
Die Ergebnisse zu UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE ohne Progressionsereignisse sind vergleichbar mit den Analysen, die Progressionsereignisse einschließen, und sind in Anhang 4-G dargestellt.



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

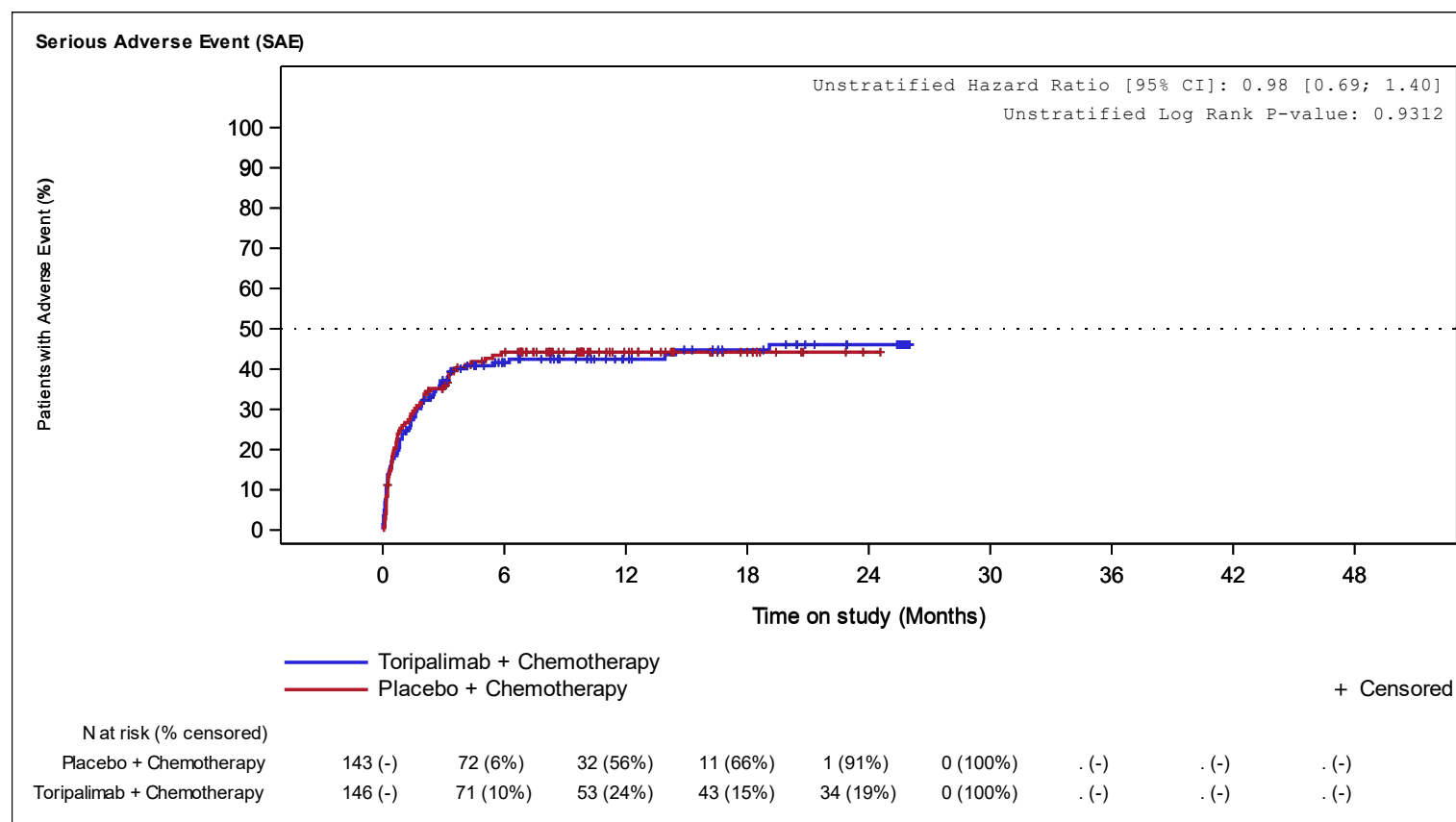
Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

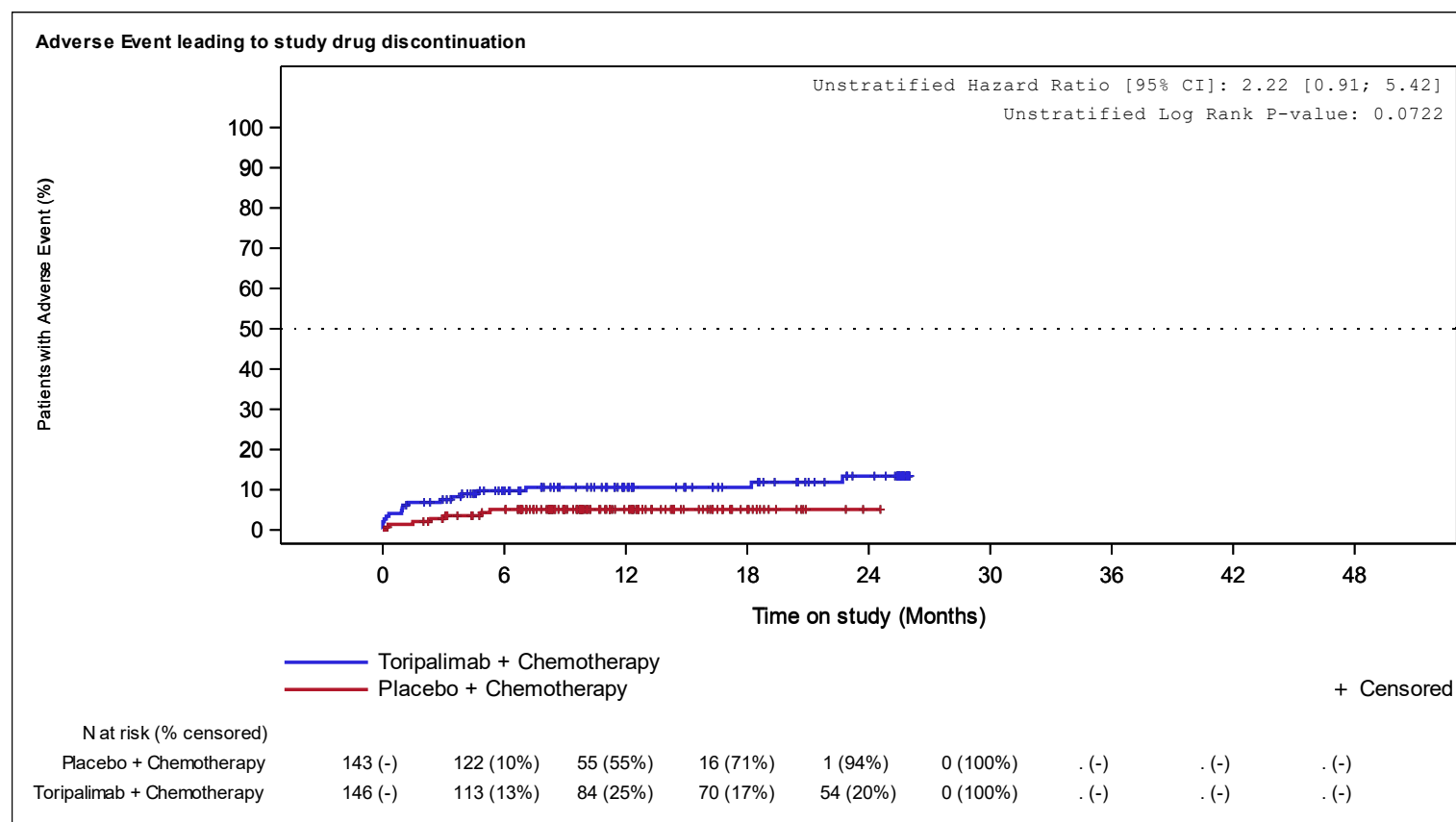
Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Die Kaplan-Meier-Kurven der weiteren Datenschnitte für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	143/146 (97,9)	0,26 [0,23; 0,33]	142/143 (99,3)	0,23 [0,23; 0,33]	0,84 [0,66; 1,07]	0,1853
PT: Anämie	130/146 (89,0)	0,69 [0,56; 0,79]	135/143 (94,4)	0,69 [0,66; 0,72]	0,87 [0,68; 1,12]	0,2665
PT: Leukopenie	133/146 (91,1)	0,48 [0,33; 0,69]	135/143 (94,4)	0,53 [0,33; 0,69]	0,90 [0,71; 1,14]	0,4062
PT: Lymphopenie	17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,52; 2,02]	0,9484
PT: Neutropenie	126/146 (86,3)	0,72 [0,69; 0,89]	133/143 (93,0)	0,69 [0,66; 0,72]	0,82 [0,64; 1,05]	0,1224
PT: Thrombo- zytopenie	94/146 (64,4)	2,76 [2,17; 3,71]	89/143 (62,2)	2,63 [1,91; 3,48]	1,06 [0,79; 1,42]	0,6963
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	143/146 (97,9)	0,26 [0,23; 0,33]	142/143 (99,3)	0,23 [0,23; 0,33]	0,84 [0,66; 1,07]	0,1853
PT: Anämie	130/146 (89,0)	0,69 [0,56; 0,79]	135/143 (94,4)	0,69 [0,66; 0,72]	0,87 [0,68; 1,12]	0,2665
PT: Leukopenie	133/146 (91,1)	0,48 [0,33; 0,69]	135/143 (94,4)	0,53 [0,33; 0,69]	0,90 [0,71; 1,14]	0,4062
PT: Lymphopenie	17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,52; 2,02]	0,9484

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Neutropenie	126/146 (86,3)	0,72 [0,69; 0,89]	133/143 (93,0)	0,69 [0,66; 0,72]	0,82 [0,64; 1,05]	0,1224
PT: Thrombozytopenie	94/146 (64,4)	2,76 [2,17; 3,71]	89/143 (62,2)	2,63 [1,91; 3,48]	1,06 [0,79; 1,42]	0,6963
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	143/146 (97,9)	0,26 [0,23; 0,33]	142/143 (99,3)	0,23 [0,23; 0,33]	0,83 [0,65; 1,05]	0,1480
PT: Anämie	129/146 (88,4)	0,69 [0,66; 0,95]	135/143 (94,4)	0,69 [0,66; 0,72]	0,83 [0,65; 1,06]	0,1287
PT: Leukopenie	133/146 (91,1)	0,48 [0,33; 0,69]	135/143 (94,4)	0,53 [0,33; 0,69]	0,90 [0,71; 1,14]	0,4062
PT: Lymphopenie	16/146 (11,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,49; 1,95]	0,9497
PT: Neutropenie	125/146 (85,6)	0,72 [0,69; 0,92]	133/143 (93,0)	0,69 [0,66; 0,72]	0,80 [0,63; 1,03]	0,0912
PT: Thrombozytopenie	92/146 (63,0)	2,92 [2,23; 3,88]	89/143 (62,2)	2,63 [1,91; 3,48]	1,03 [0,77; 1,37]	0,8646
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23/146 (15,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	18/143 (12,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,97 [0,51; 1,83]	0,9254
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	22/146 (15,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	18/143 (12,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,48; 1,74]	0,7909

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Endokrine Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Endokrine Erkrankungen	54/146 (37,0)	n.e. [12,48; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,17 [1,36; 3,47]	0,0009
PT: Hypothyreose	53/146 (36,3)	n.e. [12,91; n.b.]	25/143 (17,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,33 [1,44; 3,78]	0,0004
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Endokrine Erkrankungen	54/146 (37,0)	n.e. [12,48; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,17 [1,36; 3,47]	0,0009
PT: Hypothyreose	53/146 (36,3)	n.e. [12,91; n.b.]	25/143 (17,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,33 [1,44; 3,78]	0,0004
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Endokrine Erkrankungen	46/146 (31,5)	n.e. [12,48; n.b.]	26/143 (18,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,06 [1,27; 3,34]	0,0028
PT: Hypothyreose	45/146 (30,8)	n.e. [14,95; n.b.]	24/143 (16,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,20 [1,34; 3,62]	0,0015
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	135/146 (92,5)	0,10 [0,07; 0,10]	138/143 (96,5)	0,07 [n.b.; n.b.]	0,83 [0,65; 1,06]	0,1619
PT: Bauch aufgetrieben	16/146 (11,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,65; 3,20]	0,3718
PT: Abdominal- schmerz	24/146 (16,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	15/143 (10,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,51 [0,78; 2,89]	0,2178
PT: Obstipation	58/146 (39,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	66/143 (46,2)	n.e. [3,35; n.b.]	0,80 [0,56; 1,14]	0,2124

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Diarrhö	45/146 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	33/143 (23,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,37 [0,87; 2,15]	0,1693
PT: Mundtrockenheit	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [20,76; n.b.]	0,99 [0,44; 2,23]	0,9826
PT: Übelkeit	103/146 (70,5)	0,77 [0,16; 1,41]	121/143 (84,6)	0,16 [0,07; 0,69]	0,69 [0,53; 0,90]	0,0056
PT: Stomatitis	34/146 (23,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,18 [0,71; 1,98]	0,5161
PT: Erbrechen	99/146 (67,8)	1,25 [0,26; 2,14]	94/143 (65,7)	1,54 [0,76; 2,53]	1,12 [0,84; 1,49]	0,4267
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	135/146 (92,5)	0,10 [0,07; 0,10]	138/143 (96,5)	0,07 [n.b.; n.b.]	0,82 [0,65; 1,05]	0,1354
PT: Abdominal- schmerz	24/146 (16,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	15/143 (10,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,75; 2,78]	0,2744
PT: Obstipation	58/146 (39,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	66/143 (46,2)	n.e. [3,35; n.b.]	0,80 [0,56; 1,14]	0,2117
PT: Diarrhö	45/146 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	33/143 (23,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,37 [0,87; 2,15]	0,1693
PT: Übelkeit	103/146 (70,5)	0,77 [0,16; 1,41]	121/143 (84,6)	0,16 [0,07; 0,69]	0,69 [0,53; 0,90]	0,0056
PT: Stomatitis	33/146 (22,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,14 [0,68; 1,91]	0,6140
PT: Erbrechen	99/146 (67,8)	1,25 [0,26; 2,14]	94/143 (65,7)	1,54 [0,76; 2,53]	1,12 [0,84; 1,49]	0,4283

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	134/146 (91,8)	0,10 [0,07; 0,10]	138/143 (96,5)	0,07 [n.b.; n.b.]	0,82 [0,64; 1,04]	0,1197
PT: Abdominal- schmerz	19/146 (13,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	12/143 (8,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,61 [0,78; 3,31]	0,1964
PT: Obstipation	57/146 (39,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	64/143 (44,8)	n.e. [3,65; n.b.]	0,83 [0,58; 1,18]	0,2993
PT: Diarrhö	44/146 (30,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	33/143 (23,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,37 [0,87; 2,15]	0,1702
PT: Übelkeit	101/146 (69,2)	0,89 [0,26; 1,48]	119/143 (83,2)	0,26 [0,07; 0,72]	0,69 [0,53; 0,90]	0,0061
PT: Erbrechen	98/146 (67,1)	1,38 [0,26; 2,17]	94/143 (65,7)	1,54 [0,76; 2,53]	1,10 [0,83; 1,47]	0,4890
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90/146 (61,6)	2,83 [1,64; 6,87]	91/143 (63,6)	2,69 [1,64; 4,63]	0,96 [0,72; 1,29]	0,7754
PT: Fatigue	54/146 (37,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	54/143 (37,8)	20,76 [14,98; n.b.]	0,96 [0,65; 1,40]	0,8244
PT: Ödem	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	17/143 (11,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,56 [0,26; 1,21]	0,1323
PT: Fieber	47/146 (32,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	35/143 (24,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,39 [0,89; 2,15]	0,1510
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	88/146 (60,3)	2,96 [1,84; 8,08]	91/143 (63,6)	2,69 [1,64; 4,63]	0,92 [0,69; 1,24]	0,5785

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Fatigue	54/146 (37,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	54/143 (37,8)	20,76 [14,98; n.b.]	0,96 [0,65; 1,40]	0,8256
PT: Ödem	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	17/143 (11,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,56 [0,26; 1,21]	0,1323
PT: Fieber	47/146 (32,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	35/143 (24,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,39 [0,89; 2,15]	0,1510
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	82/146 (56,2)	3,25 [1,97; 13,44]	84/143 (58,7)	2,89 [2,10; 6,67]	0,99 [0,73; 1,34]	0,9038
PT: Fatigue	52/146 (35,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	51/143 (35,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,01 [0,69; 1,49]	0,9356
PT: Fieber	45/146 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,53 [0,97; 2,41]	0,0721
Leber- und Gallenerkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	16/146 (11,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,19 [0,54; 2,63]	0,6695
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75/146 (51,4)	16,03 [8,18; 21,13]	46/143 (32,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,61 [1,11; 2,33]	0,0123
PT: Pneumonie	26/146 (17,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,62 [1,25; 5,47]	0,0080
PT: Infektion der oberen Atemwege	37/146 (25,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	20/143 (14,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,62 [0,94; 2,82]	0,0818

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72/146 (49,3)	16,03 [8,18; n.b.]	46/143 (32,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,59 [1,10; 2,32]	0,0142
PT: Pneumonie	26/146 (17,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,61 [1,25; 5,47]	0,0081
PT: Infektion der oberen Atemwege	37/146 (25,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	20/143 (14,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,62 [0,94; 2,82]	0,0821
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60/146 (41,1)	n.e. [8,51; n.b.]	43/143 (30,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,51 [1,02; 2,23]	0,0401
PT: Pneumonie	24/146 (16,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	9/143 (6,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,90 [1,35; 6,25]	0,0044
PT: Infektion der oberen Atemwege	25/146 (17,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	17/143 (11,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,46 [0,79; 2,71]	0,2255
Untersuchungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Untersuchungen	88/146 (60,3)	2,83 [1,38; 4,83]	91/143 (63,6)	2,27 [0,92; 4,83]	0,91 [0,68; 1,22]	0,5399
PT: ALT erhöht	56/146 (38,4)	n.e. [11,20; n.b.]	57/143 (39,9)	n.e. [7,10; n.b.]	0,89 [0,62; 1,29]	0,5735
PT: AST erhöht	58/146 (39,7)	n.e. [11,79; n.b.]	45/143 (31,5)	ne. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,84; 1,84]	0,2777
PT: Kreatinin im Blut erhöht	28/146 (19,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	34/143 (23,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,46; 1,26]	0,2825
PT: Gewicht erniedrigt	16/146 (11,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,23 [0,59; 2,56]	0,5769

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Untersuchungen	88/146 (60,3)	2,83 [1,38; 4,83]	91/143 (63,6)	2,27 [0,92; 4,83]	0,91 [0,68; 1,22]	0,5399
PT: ALT erhöht	56/146 (38,4)	n.e. [11,20; n.b.]	57/143 (39,9)	n.e. [7,10; n.b.]	0,89 [0,62; 1,29]	0,5735
PT: AST erhöht	57/146 (39,0)	n.e. [11,79; n.b.]	45/143 (31,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,84; 1,83]	0,2879
PT: Kreatinin im Blut erhöht	28/146 (19,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	34/143 (23,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,76 [0,46; 1,26]	0,2817
PT: Gewicht erniedrigt	16/146 (11,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,23 [0,59; 2,56]	0,5769
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Untersuchungen	90/146 (61,6)	2,27 [1,05; 4,17]	92/143 (64,3)	1,51 [0,92; 4,11]	0,93 [0,70; 1,25]	0,6540
PT: ALT erhöht	53/146 (36,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	57/143 (39,9)	n.e. [7,10; n.b.]	0,85 [0,59; 1,24]	0,4263
PT: AST erhöht	55/146 (37,7)	n.e. [11,79; n.b.]	44/143 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,83; 1,84]	0,2880
PT: Kreatinin im Blut erhöht	26/146 (17,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	34/143 (23,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,44; 1,21]	0,2118
PT: Gewicht erniedrigt	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	12/143 (8,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,27 [0,59; 2,71]	0,5414
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	116/146 (79,5)	0,95 [0,33; 1,48]	118/143 (82,5)	0,72 [0,26; 0,89]	0,84 [0,65; 1,09]	0,1824

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Appetit vermindert	81/146 (55,5)	3,15 [2,23; n.b.]	90/143 (62,9)	2,92 [1,45; 4,40]	0,77 [0,57; 1,04]	0,0841
PT: Hyperurikämie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,42; 1,75]	0,6778
PT: Hypokalzämie	5/146 (3,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,08; 0,69]	0,0043
PT: Hypochlorämie	27/146 (18,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	37/143 (25,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,42; 1,14]	0,1408
PT: Hypokaliämie	35/146 (24,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/143 (25,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,56; 1,44]	0,6718
PT: Hypomagnesiämie	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	20/143 (14,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,48 [0,23; 1,02]	0,0513
PT: Hyponatriämie	38/146 (26,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	53/143 (37,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,68 [0,45; 1,03]	0,0640
PT: Hypoproteinämie	17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	17/143 (11,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,50; 1,92]	0,9486
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	114/146 (78,1)	0,95 [0,33; 1,48]	118/143 (82,5)	0,72 [0,26; 0,89]	0,82 [0,64; 1,07]	0,1451
PT: Appetit vermindert	81/146 (55,5)	3,15 [2,23; n.b.]	90/143 (62,9)	2,92 [1,45; 4,40]	0,77 [0,57; 1,04]	0,0848
PT: Hyperurikämie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,42; 1,75]	0,6778
PT: Hypokalzämie	4/146 (2,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,08; 0,69]	0,0043
PT: Hypochlorämie	27/146 (18,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	37/143 (25,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,42; 1,14]	0,1408

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Hypokaliämie	33/146 (22,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/143 (25,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,87 [0,54; 1,40]	0,5786
PT: Hypomagnesiämie	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	20/143 (14,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,48 [0,23; 1,02]	0,0513
PT: Hyponatriämie	38/146 (26,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	53/143 (37,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,68 [0,45; 1,03]	0,0640
PT: Hypoproteinämie	17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	17/143 (11,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,50; 1,92]	0,9468
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	109/146 (74,7)	0,99 [0,66; 1,61]	116/143 (81,1)	0,76 [0,26; 0,89]	0,81 [0,62; 1,05]	0,1111
PT: Appetit vermindert	78/146 (53,4)	3,55 [2,27; n.b.]	84/143 (58,7)	2,92 [1,61; 4,40]	0,82 [0,60; 1,12]	0,2182
PT: Hypokalzämie	4/146 (2,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	16/143 (11,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,23 [0,08; 0,69]	0,0043
PT: Hypochlorämie	26/146 (17,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/143 (25,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,42; 1,15]	0,1468
PT: Hypokaliämie	31/146 (21,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	35/143 (24,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,86 [0,53; 1,40]	0,5506
PT: Hypomagnesiämie	9/146 (6,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	19/143 (13,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,45 [0,20; 0,99]	0,0416
PT: Hyponatriämie	37/146 (25,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	52/143 (36,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,68 [0,45; 1,04]	0,0663
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46/146 (31,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	40/143 (28,0)	n.e. [17,94; n.b.]	0,97 [0,63; 1,50]	0,9025

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	37/146 (25,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/143 (25,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,57; 1,44]	0,6665
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46/146 (31,5)	n.e. [23,23; n.b.]	40/143 (28,0)	n.e. [17,94; n.b.]	0,97 [0,63; 1,50]	0,9038
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	37/146 (25,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	36/143 (25,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,57; 1,44]	0,6665
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	40/146 (27,4)	n.e. [17,18; n.b.]	41/143 (28,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,93 [0,60; 1,44]	0,7384
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	34/146 (23,3)	n.e. [17,18; n.b.]	38/143 (26,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,85 [0,54; 1,36]	0,4990
Erkrankungen des Nervensystems						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	86/146 (58,9)	5,59 [4,14; 7,56]	79/143 (55,2)	6,37 [4,83; 11,70]	1,10 [0,81; 1,49]	0,5625
PT: Schwindelgefühl	32/146 (21,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,07 [0,65; 1,75]	0,8069
PT: Kopfschmerzen	27/146 (18,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	32/143 (22,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,40; 1,16]	0,1590
PT: Periphere Neuropathie	45/146 (30,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	45/143 (31,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,99 [0,66; 1,51]	0,9733
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	85/146 (58,2)	5,62 [4,17; 9,00]	79/143 (55,2)	6,37 [4,83; 11,70]	1,07 [0,78; 1,46]	0,6818
PT: Schwindelgefühl	31/146 (21,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,62; 1,68]	0,9545

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Kopfschmerzen	27/146 (18,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	32/143 (22,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,40; 1,16]	0,1585
PT: Periphere Neuropathie	45/146 (30,8)	n.b. [24,28; n.b.]	45/143 (31,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,99 [0,65; 1,51]	0,9668
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	81/146 (55,5)	5,62 [4,17; 9,00]	76/143 (53,1)	6,37 [4,83; n.b.]	1,08 [0,79; 1,49]	0,6226
PT: Schwindelgefühl	31/146 (21,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	30/143 (21,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,05 [0,64; 1,74]	0,8575
PT: Kopfschmerzen	19/146 (13,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	28/143 (19,6)	n.e. [15,70; n.b.]	0,66 [0,37; 1,19]	0,1639
PT: Periphere Neuropathie	44/146 (30,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	41/143 (28,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,09 [0,71; 1,67]	0,6873
Psychiatrische Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	37/146 (25,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	30/143 (21,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,66; 1,77]	0,7556
PT: Schlaflosigkeit	35/146 (24,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	26/143 (18,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,69; 1,97]	0,5602
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	35/146 (24,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	30/143 (21,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,66; 1,77]	0,7556
PT: Schlaflosigkeit	33/146 (22,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	26/143 (18,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,17 [0,69; 1,97]	0,5602
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	30/146 (20,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	27/143 (18,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,67; 1,91]	0,6355

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Schlaflosigkeit	28/146 (19,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	23/143 (16,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,71; 2,16]	0,4455
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21/146 (14,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,82; 3,60]	0,1475
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21/146 (14,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,82; 3,59]	0,1479
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71/146 (48,6)	16,66 [7,92; n.b.]	73/143 (51,0)	6,60 [2,92; n.b.]	0,81 [0,58; 1,13]	0,2190
PT: Husten	41/146 (28,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	38/143 (26,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,57; 1,42]	0,6532
PT: Epistaxis	14/146 (9,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	19/143 (13,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,74 [0,37; 1,47]	0,3897
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	69/146 (47,3)	16,66 [7,92; n.b.]	73/143 (51,0)	6,60 [2,92; n.b.]	0,79 [0,57; 1,10]	0,1690
PT: Husten	38/146 (26,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	38/143 (26,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,57; 1,41]	0,6373
PT: Epistaxis	14/146 (9,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	19/143 (13,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,37; 1,46]	0,3710
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	67/146 (45,9)	12,88 [5,98; n.b.]	72/143 (50,3)	5,82 [2,89; n.b.]	0,82 [0,59; 1,15]	0,2482

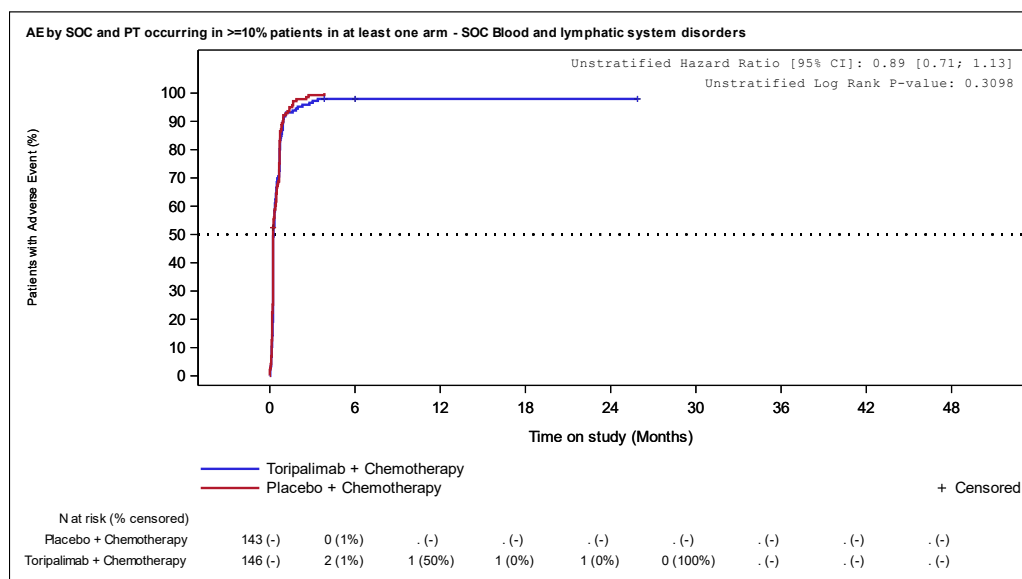
	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Husten	34/146 (23,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	35/143 (24,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,58; 1,48]	0,7381
PT: Epistaxis	14/146 (9,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	19/143 (13,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,37; 1,46]	0,3710
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	69/146 (47,3)	13,40 [5,85; n.b.]	52/143 (36,4)	n.e. [11,53; n.b.]	1,43 [1,00; 2,06]	0,0510
PT: Pruritus	25/146 (17,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,28 [1,12; 4,63]	0,0197
PT: Ausschlag	51/146 (34,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	39/143 (27,3)	n.e. [20,24; n.b.]	1,34 [0,88; 2,04]	0,1660
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	69/146 (47,3)	13,40 [5,85; n.b.]	52/143 (36,4)	n.e. [11,53; n.b.]	1,43 [0,99; 2,05]	0,0545
PT: Pruritus	25/146 (17,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,28 [1,12; 4,63]	0,0197
PT: Ausschlag	51/146 (34,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	39/143 (27,3)	n.e. [20,24; n.b.]	1,33 [0,88; 2,03]	0,1728
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	65/146 (44,5)	n.e. [5,85; n.b.]	50/143 (35,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,41 [0,97; 2,05]	0,0674
PT: Pruritus	24/146 (16,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,46 [1,18; 5,15]	0,0134
PT: Ausschlag	40/146 (27,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	31/143 (21,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,31 [0,82; 2,09]	0,2604

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Gefäßerkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Gefäßerkrankungen	32/146 (21,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	22/143 (15,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,40 [0,81; 2,42]	0,2220
PT: Hypertonie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,73 [0,73; 4,10]	0,2107
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Gefäßerkrankungen	32/146 (21,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	22/143 (15,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,40 [0,81; 2,42]	0,2249
PT: Hypertonie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,73; 4,09]	0,2127
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Gefäßerkrankungen	29/146 (19,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	20/143 (14,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,44 [0,81; 2,55]	0,2095
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class.						

Für die UE nach SOC und PT zeigten sich zu allen Datenschnitten konsistente und statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Toripalimab für die PT Übelkeit (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 0,69 [95 %-KI: 0,53; 0,90]; p = 0,0056) und Hypokalzämie (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 0,23 [95 %-KI: 0,08; 0,69]; p = 0,0043). Für die PT Hypomagnesiämie zeigte sich ein Vorteil ausschließlich im 1. Datenschnitt (HR = 0,45 [0,20; 0,99]; p = 0,0416). In den nachfolgenden, reiferen Datenschnitten konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden. Aufgrund der fehlenden Konsistenz über die Zeit wird dieser Befund nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

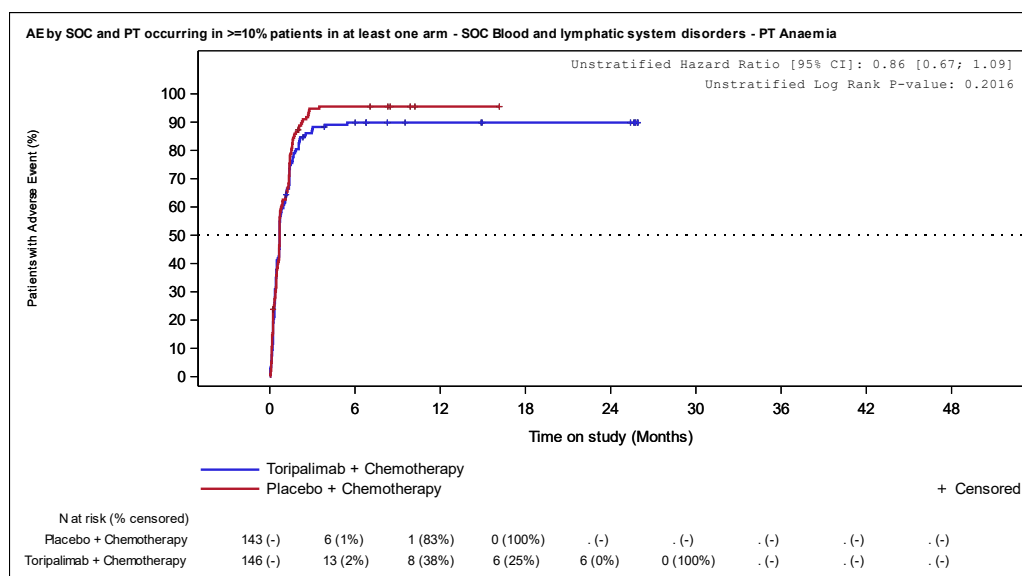
Es zeigten sich zudem zu allen Datenschnitten konsistente und signifikante Effekte zuungunsten von Toripalimab für die SOC Endokrine Erkrankungen (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 2,17 [95 %-KI: 1,36; 3,47]; p = 0,0009) und die PT Hypothyreose (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 2,33 [95 %-KI: 1,44; 3,78]; p = 0,0004) sowie für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 1,61 [95 %-KI: 1,11; 2,33]; p = 0,0123) und die PT Pneumonie (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 2,62 [95 %-KI: 1,25; 5,47]; p = 0,0080) und PT Pruritus (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 2,28 [95 %-KI: 1,12; 4,63]; p = 0,0197).

a) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems



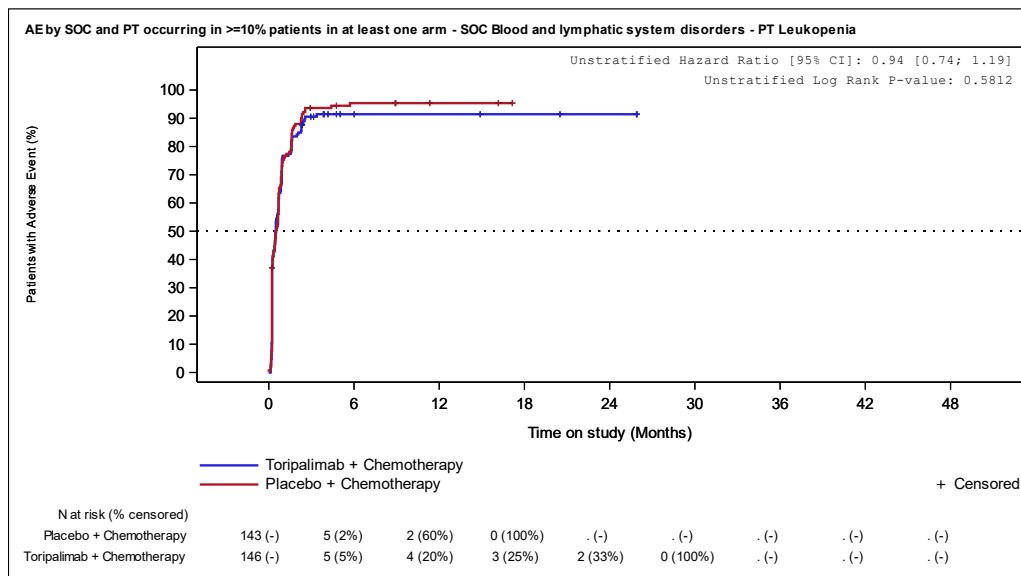
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Anämie



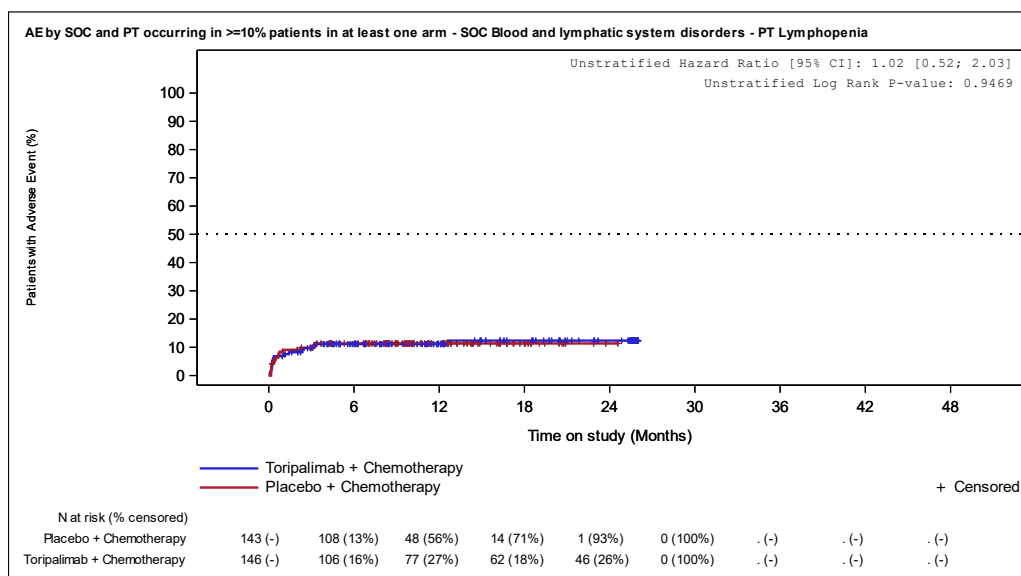
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Leukopenie



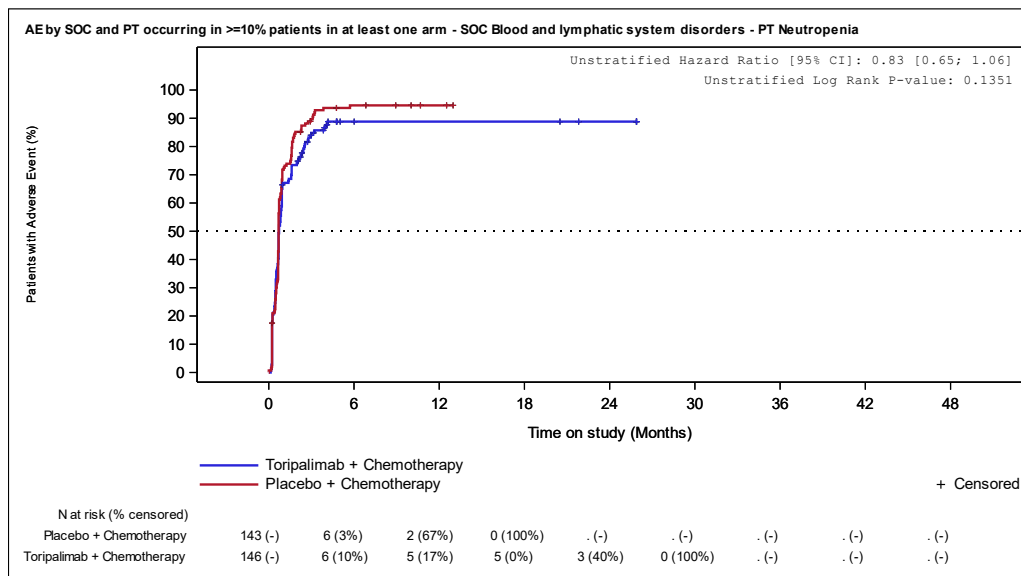
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Lymphopenie



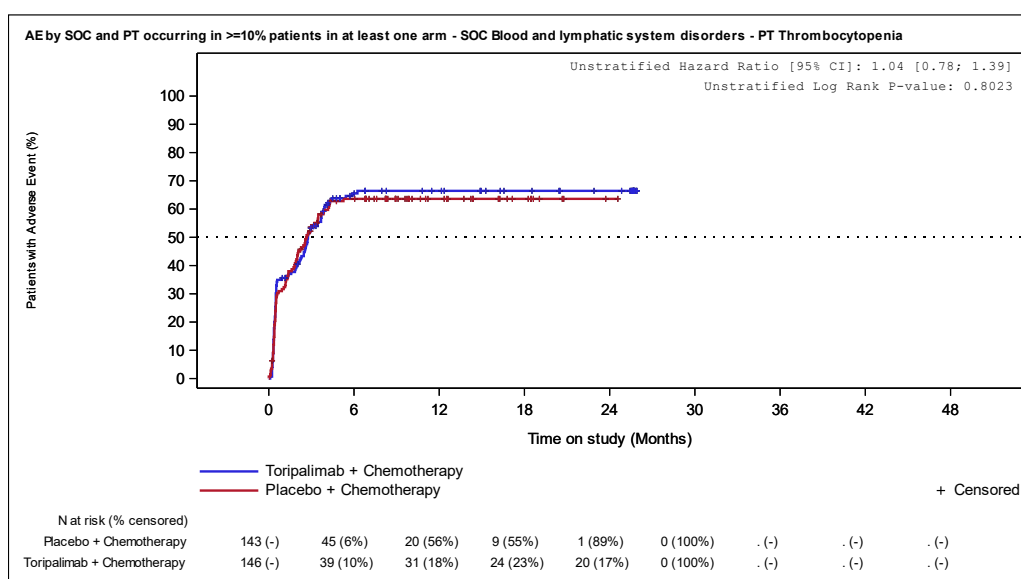
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

e) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

f) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Thrombozytopenie

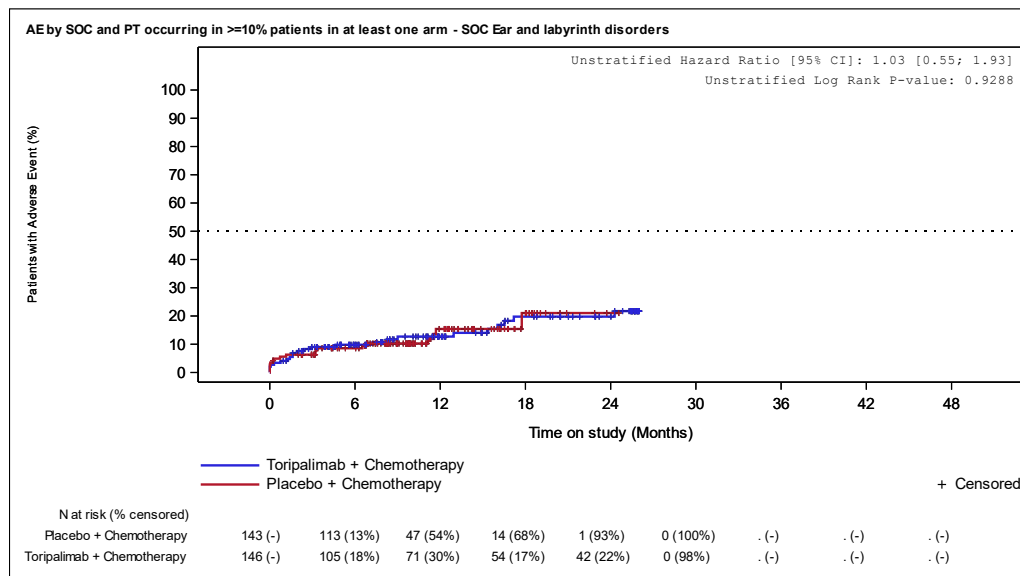


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

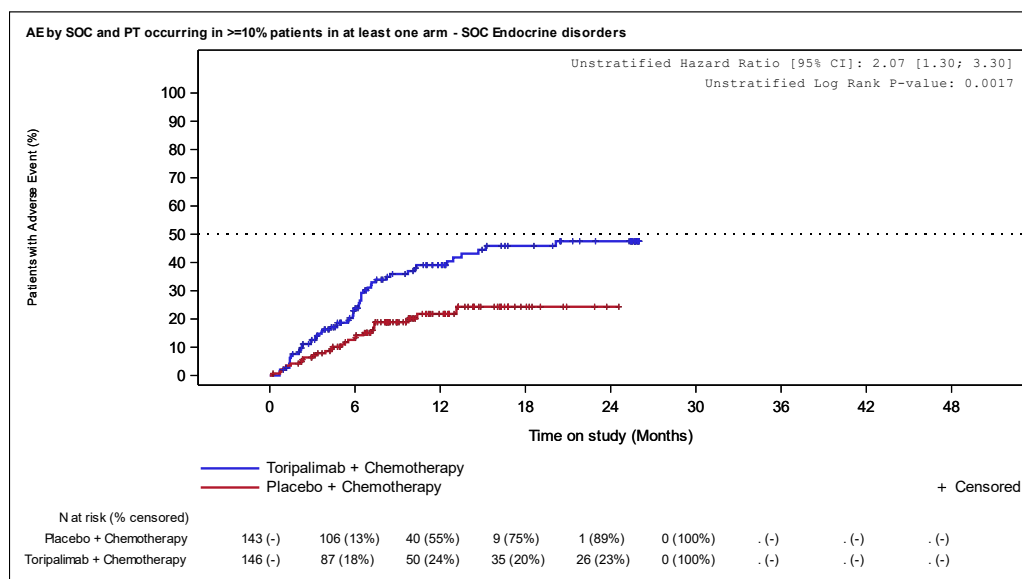
a) SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

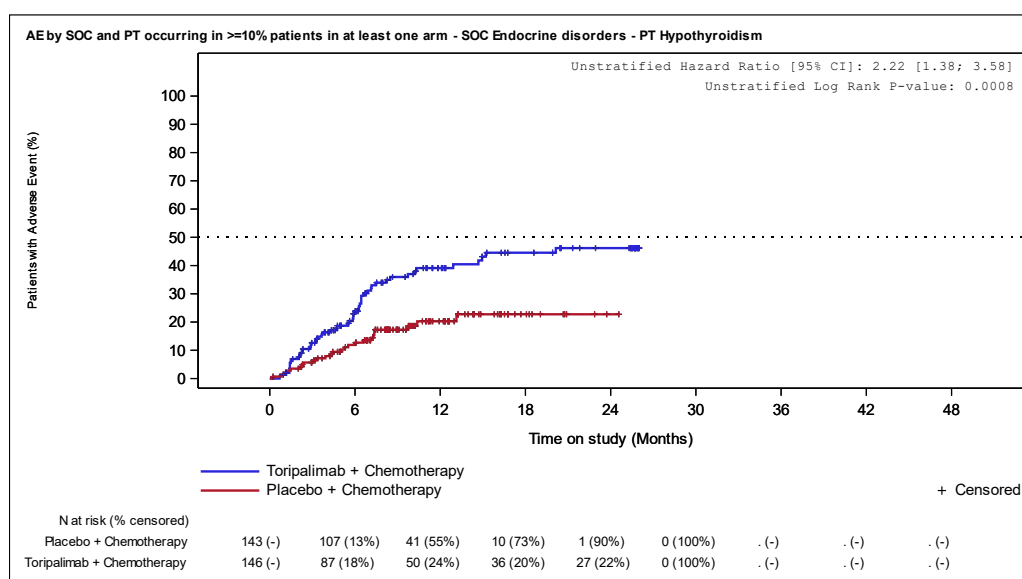
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Endokrine Erkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Endokrine Erkrankungen, PT: Hypothyreose

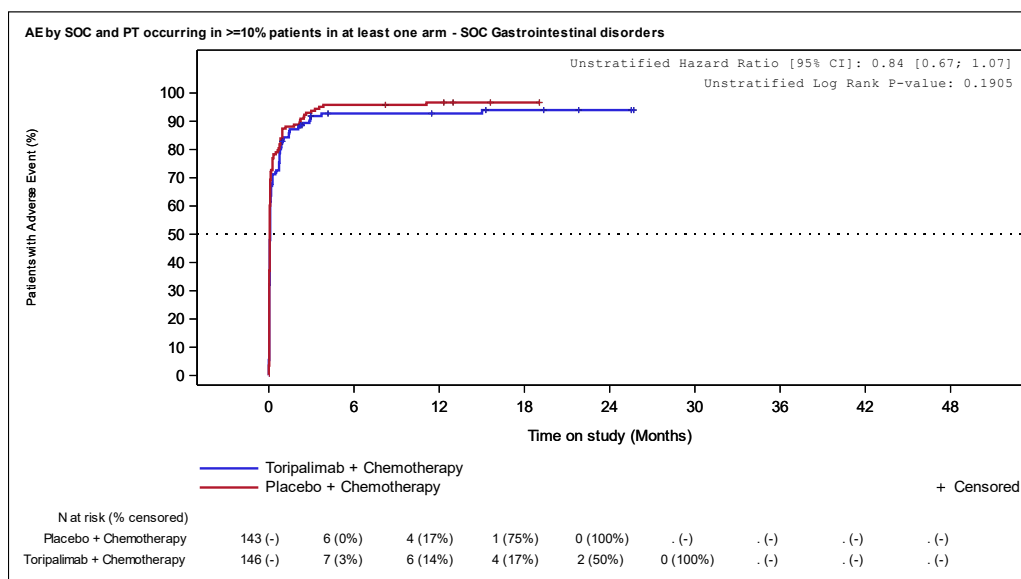


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Endokrine Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

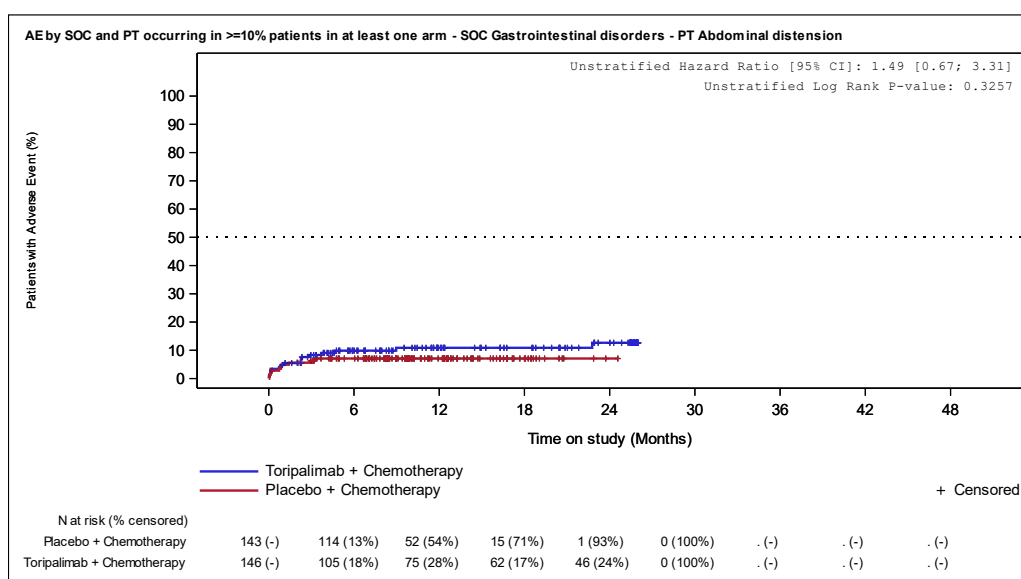
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



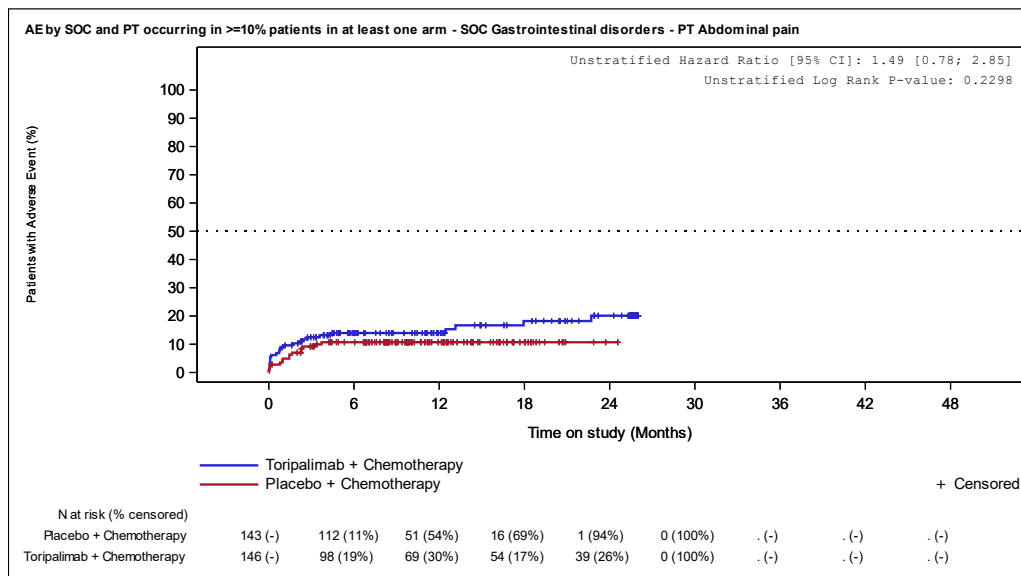
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauch aufgetrieben



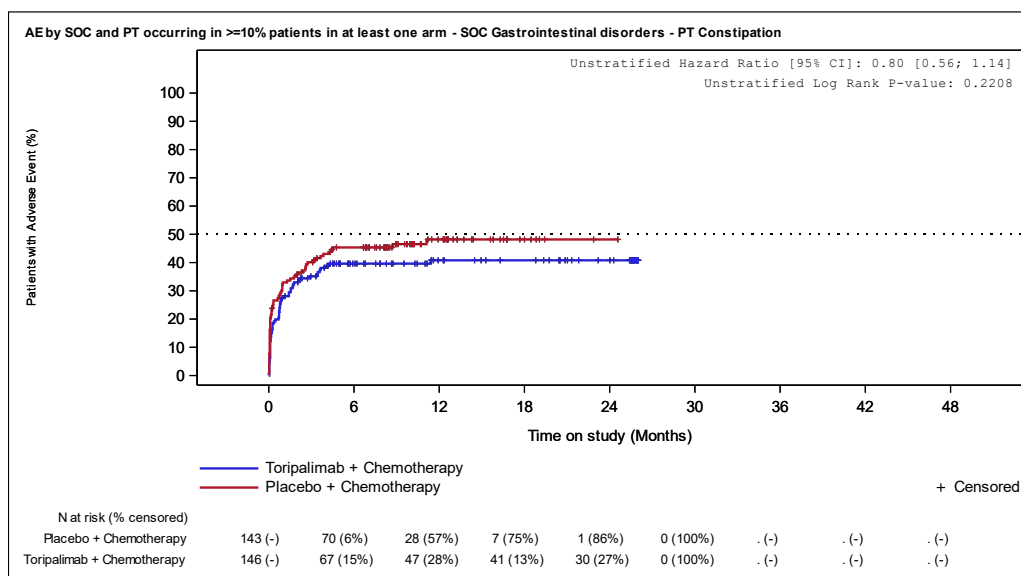
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Abdominalschmerz



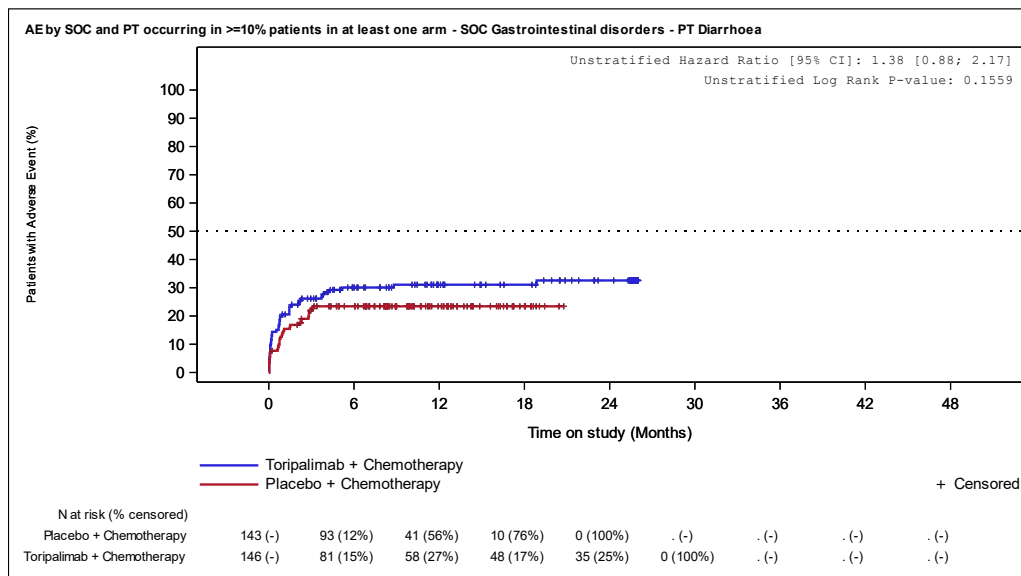
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Obstipation



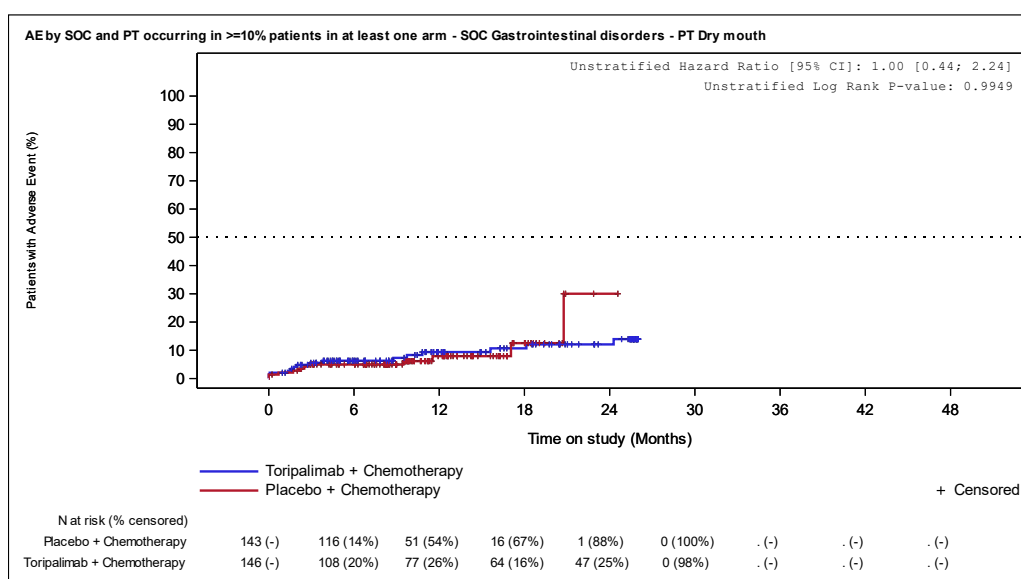
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

e) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Diarrhö



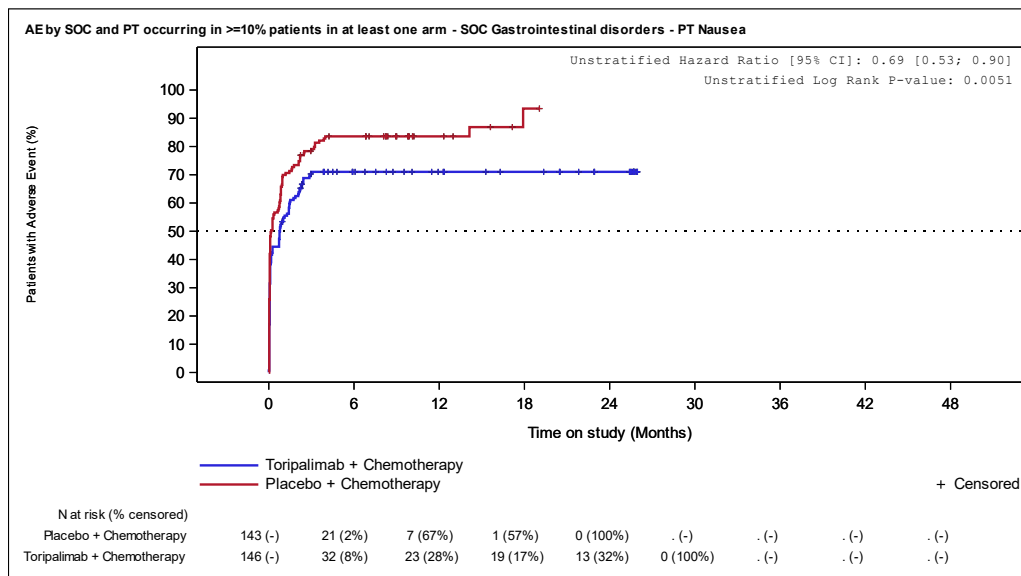
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

f) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Mundtrockenheit



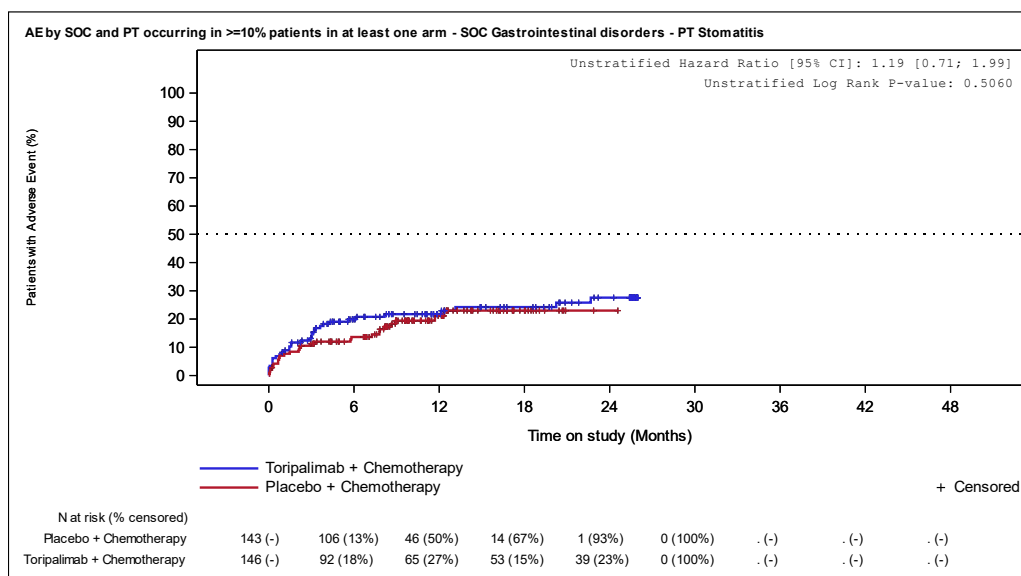
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

g) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit



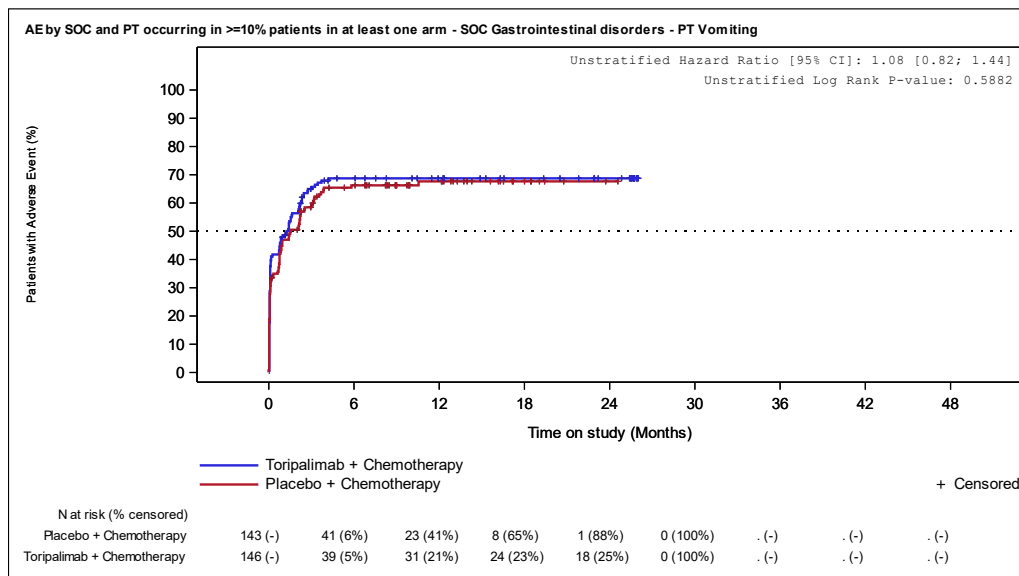
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

h) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Stomatitis



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

g) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Erbrechen

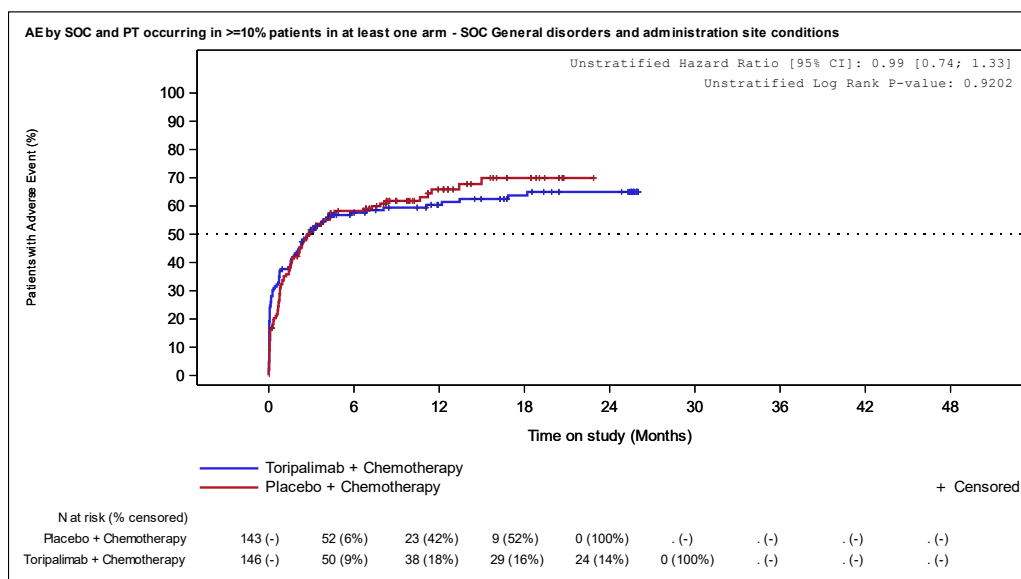


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

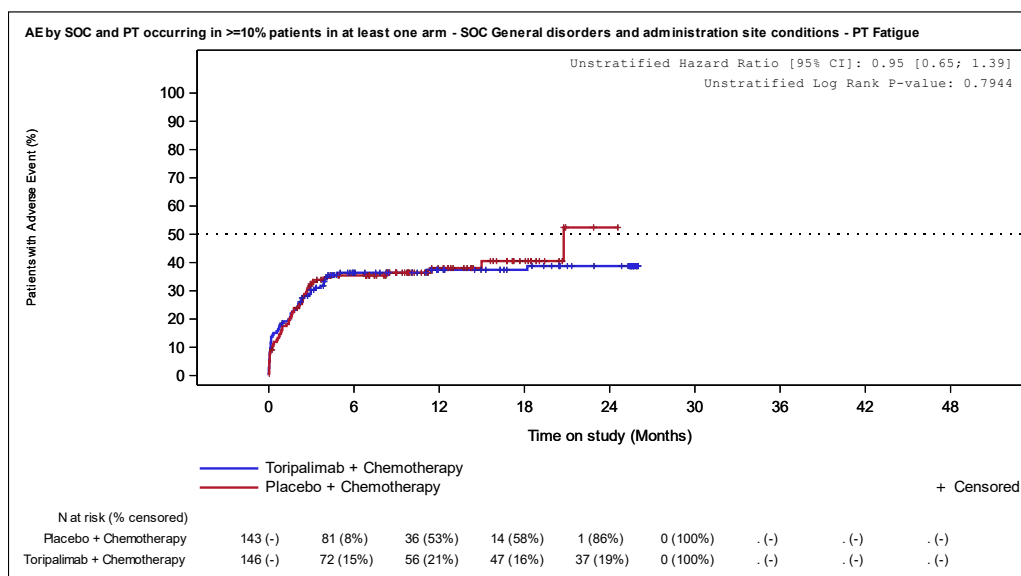
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

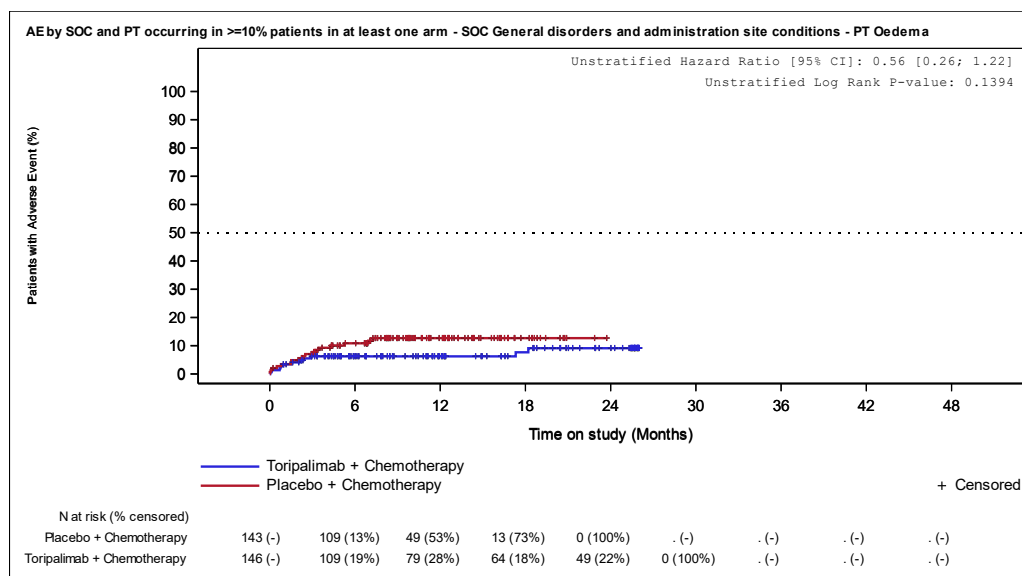


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
PT: Fatigue

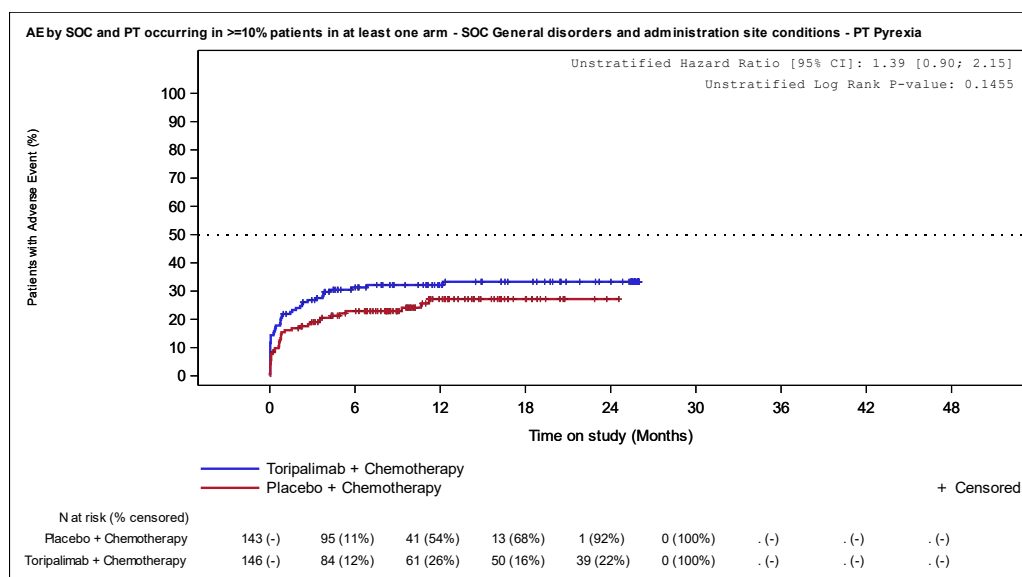
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
PT: Ödem



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

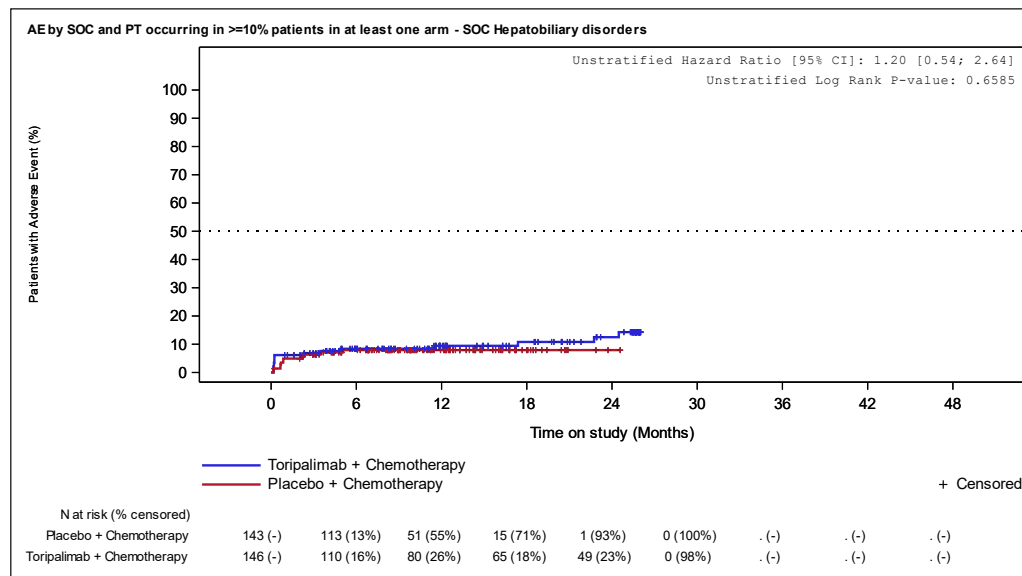
d) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
PT: Fieber



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

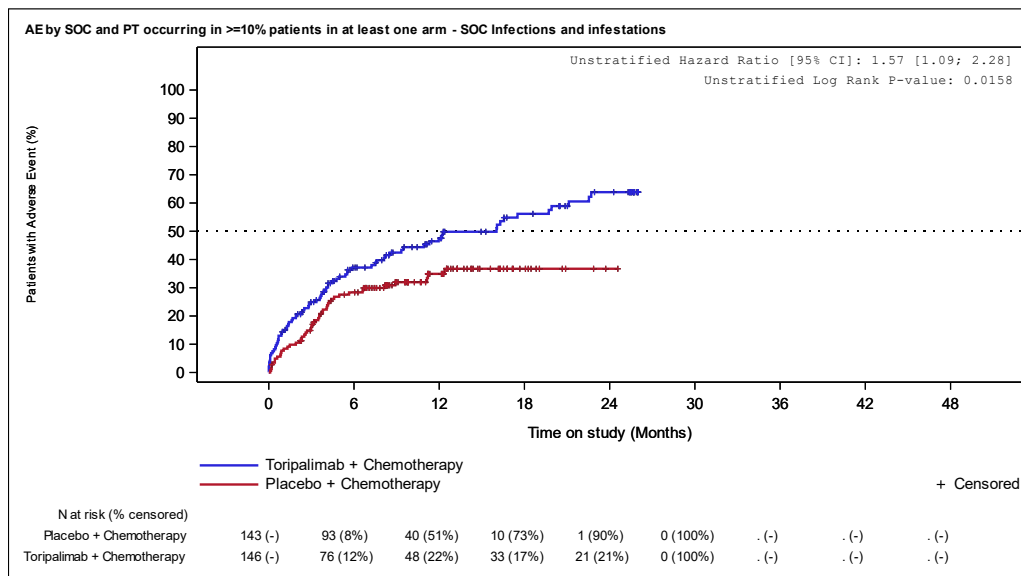
a) SOC: Leber- und Gallenerkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Leber- und Gallenerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

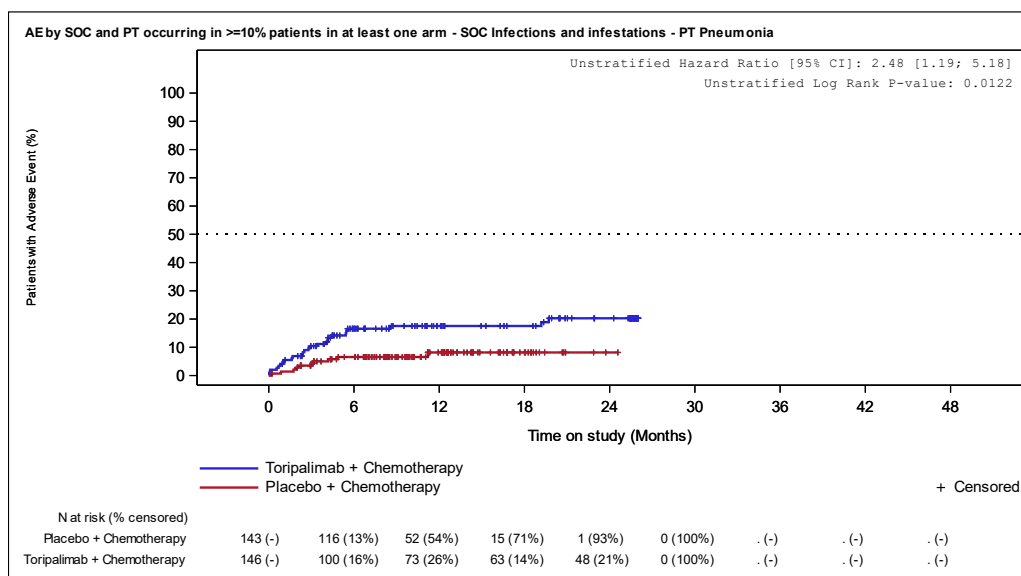
a) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

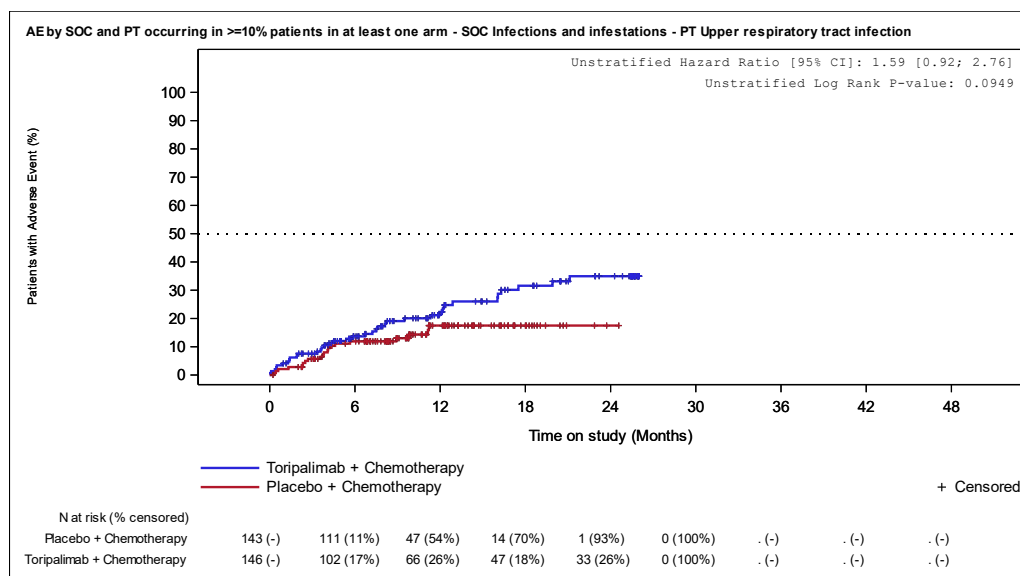
PT: Pneumonie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

PT: Infektion der oberen Atemwege

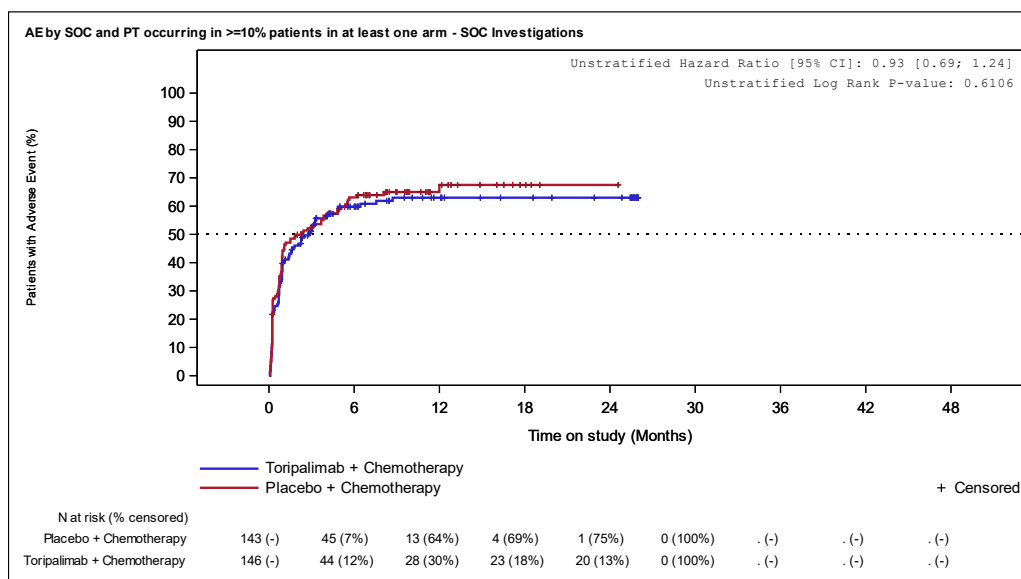


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

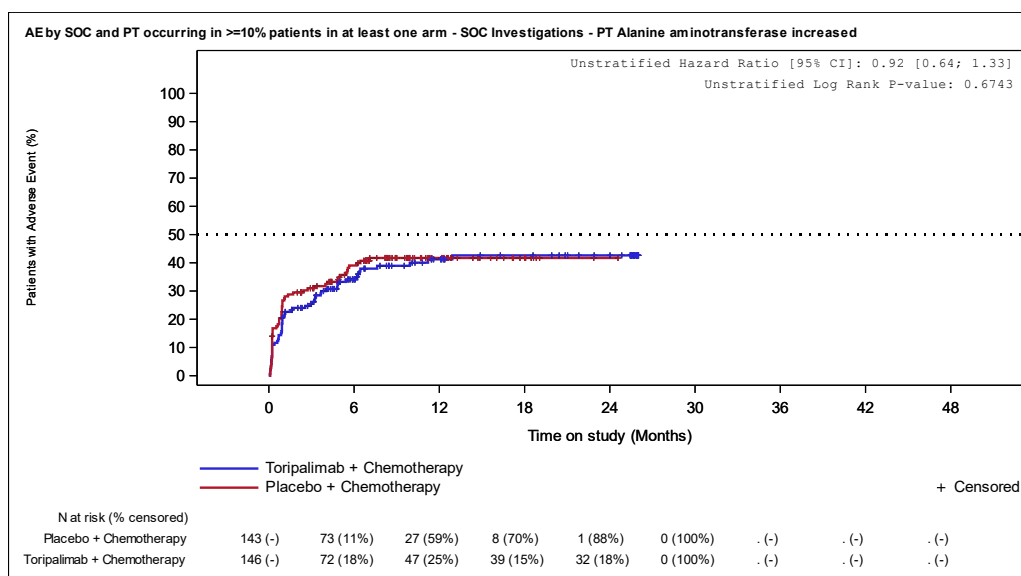
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Untersuchungen



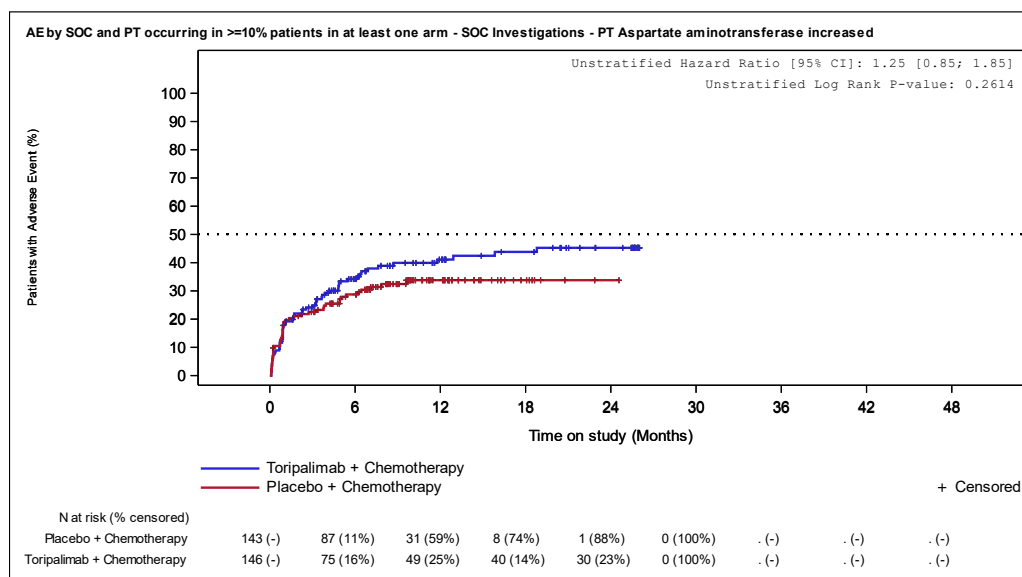
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Untersuchungen, PT: ALT erhöht



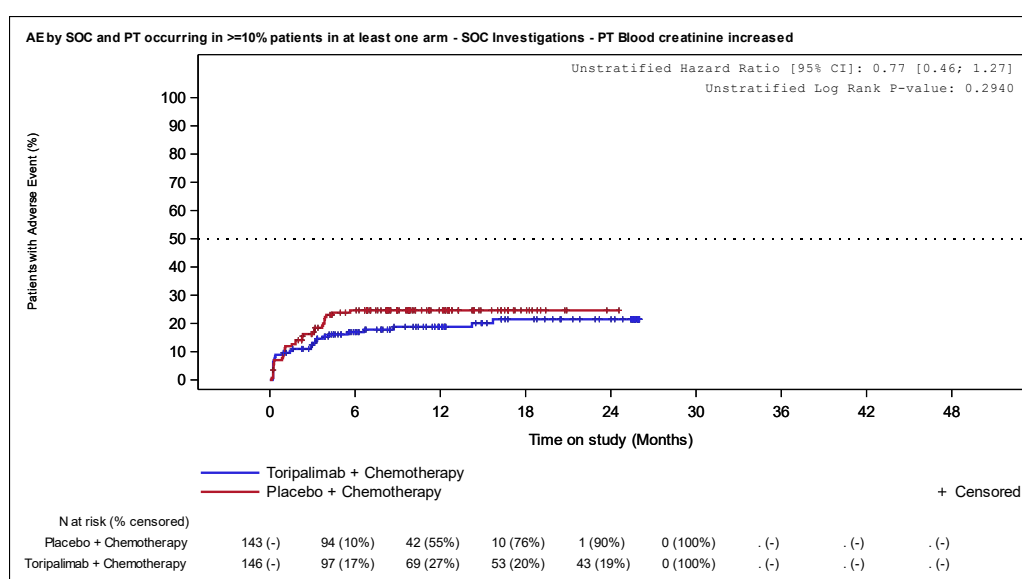
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Untersuchungen, PT: AST erhöht



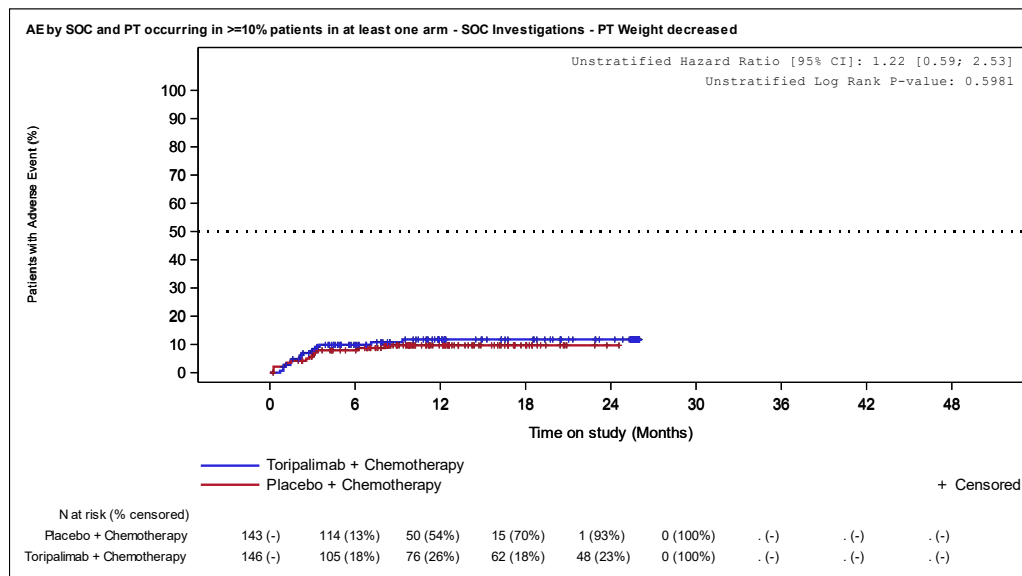
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Untersuchungen, PT: Kreatinin im Blut erhöht



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

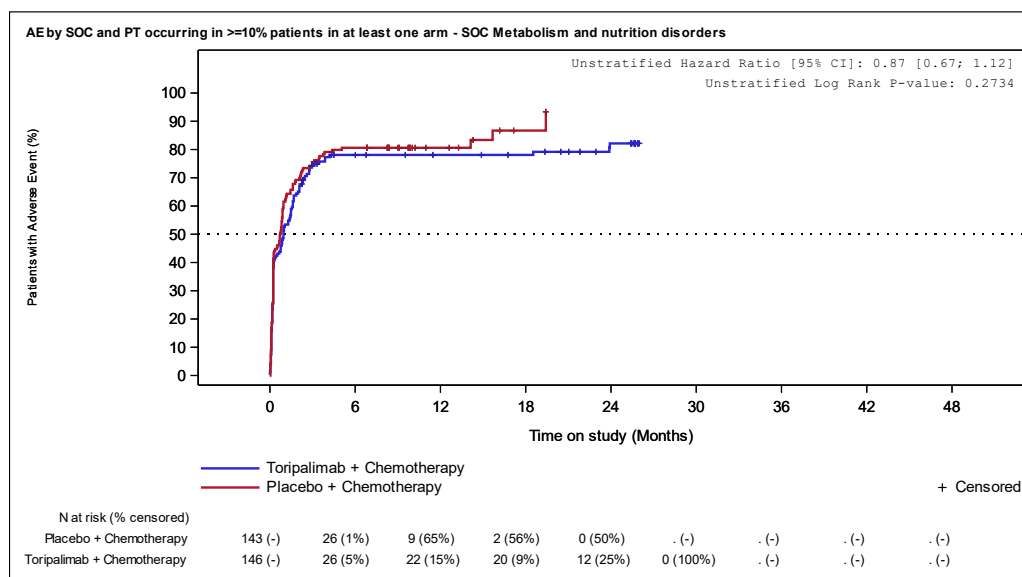
e) SOC: Untersuchungen, PT: Gewicht erniedrigt



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

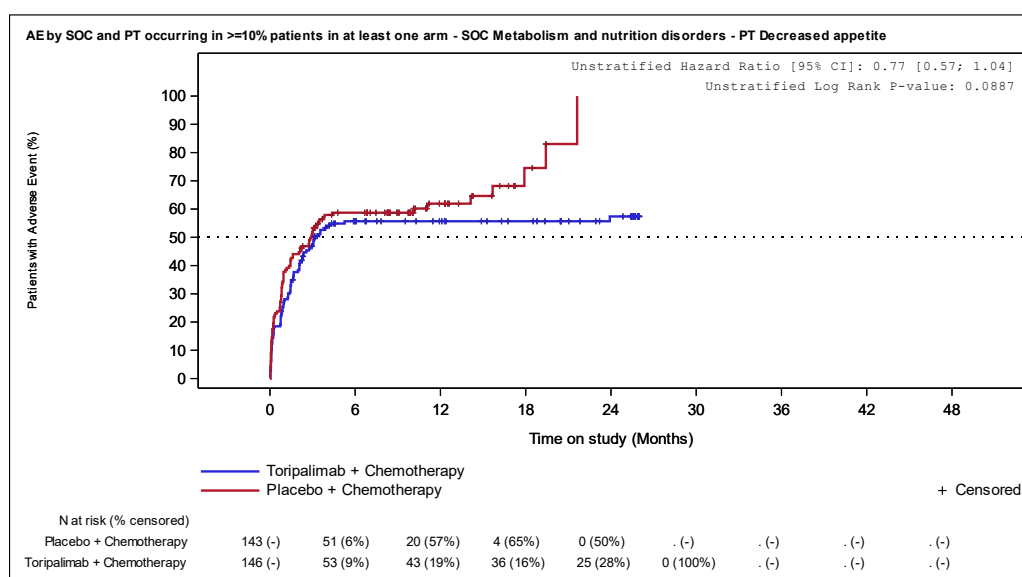
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Untersuchungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen,



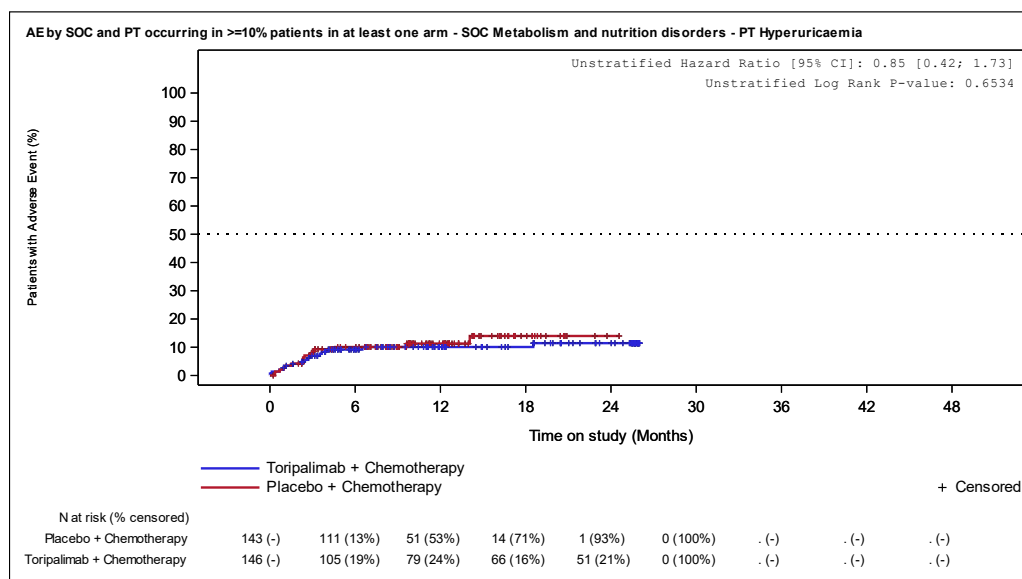
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Appetit vermindert



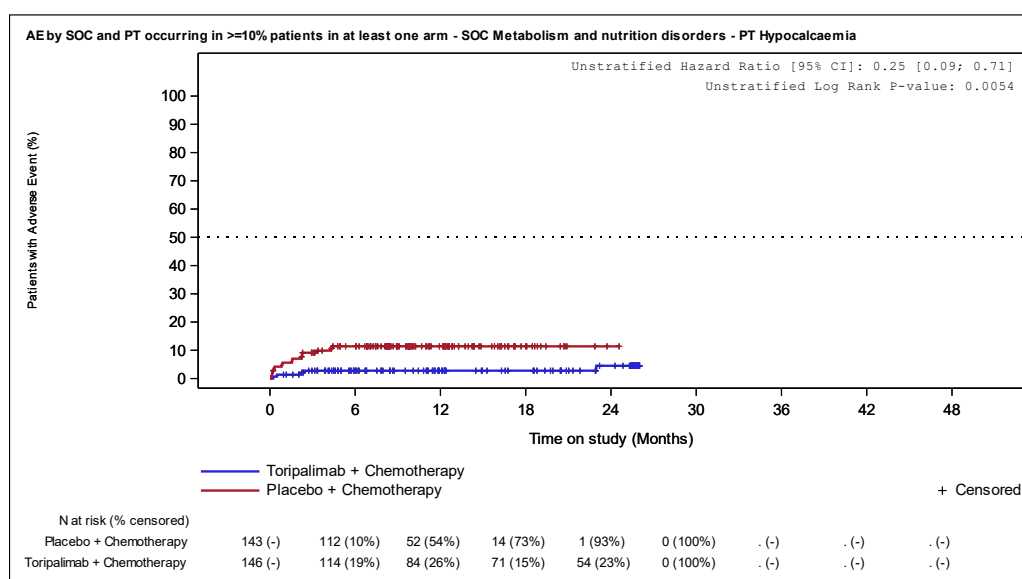
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hyperurikämie



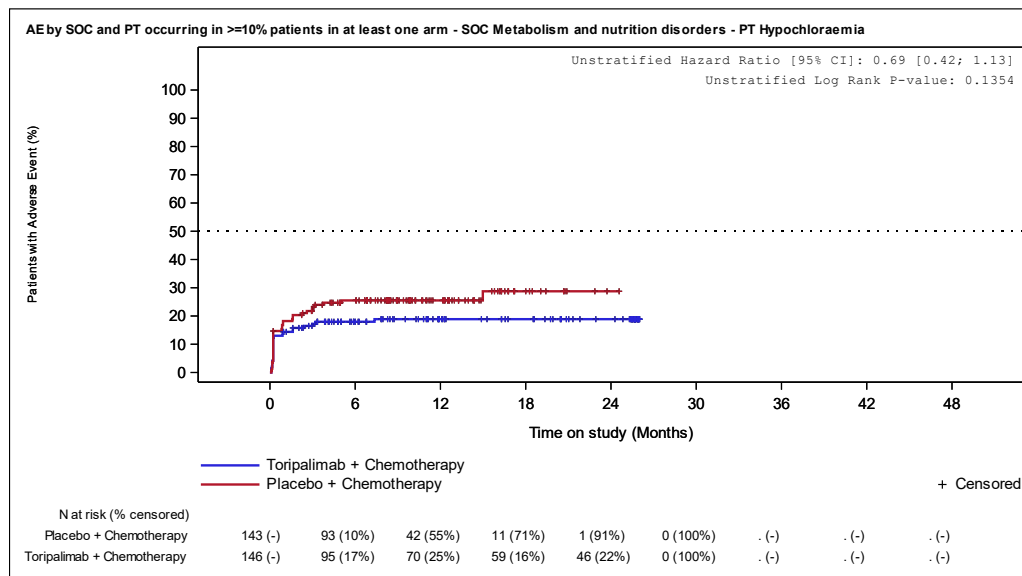
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypokalzämie



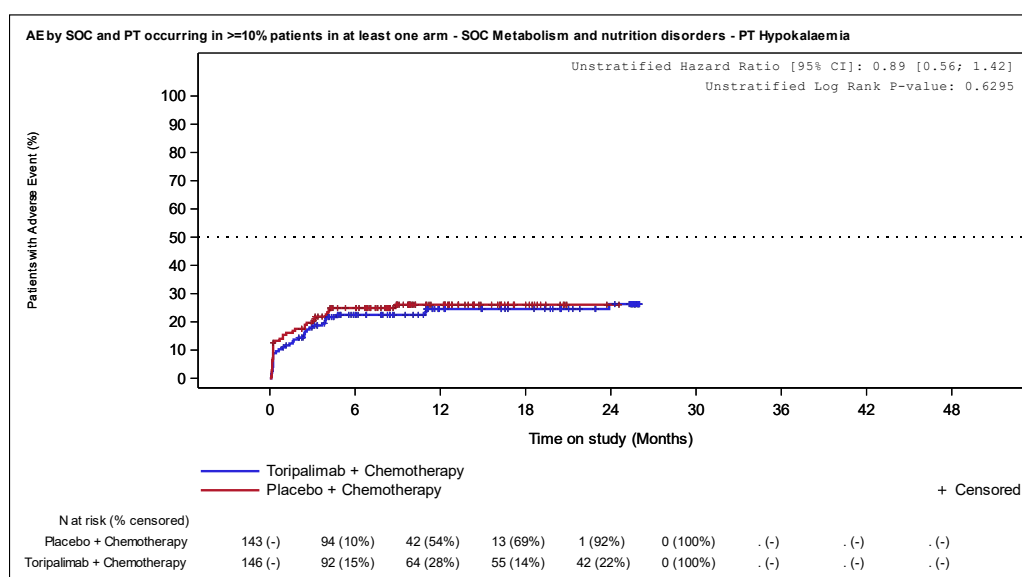
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

e) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypochlorämie



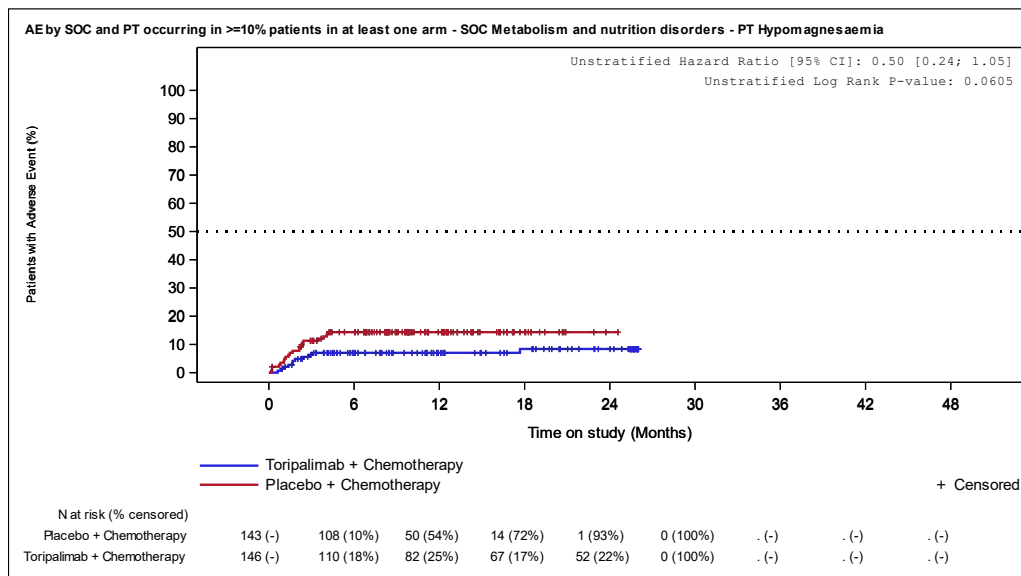
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

f) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypokaliämie



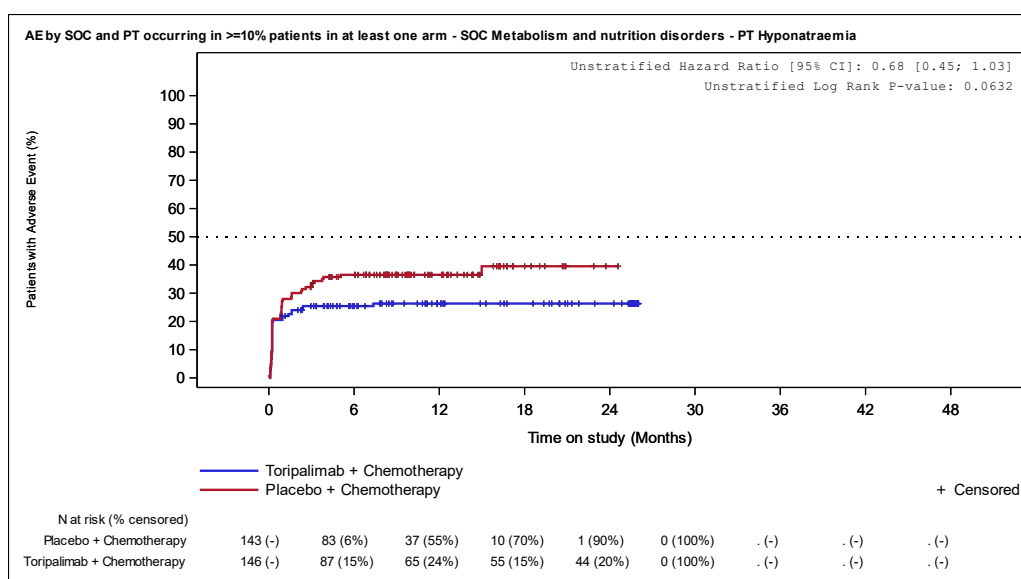
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

g) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypomagnesiämie



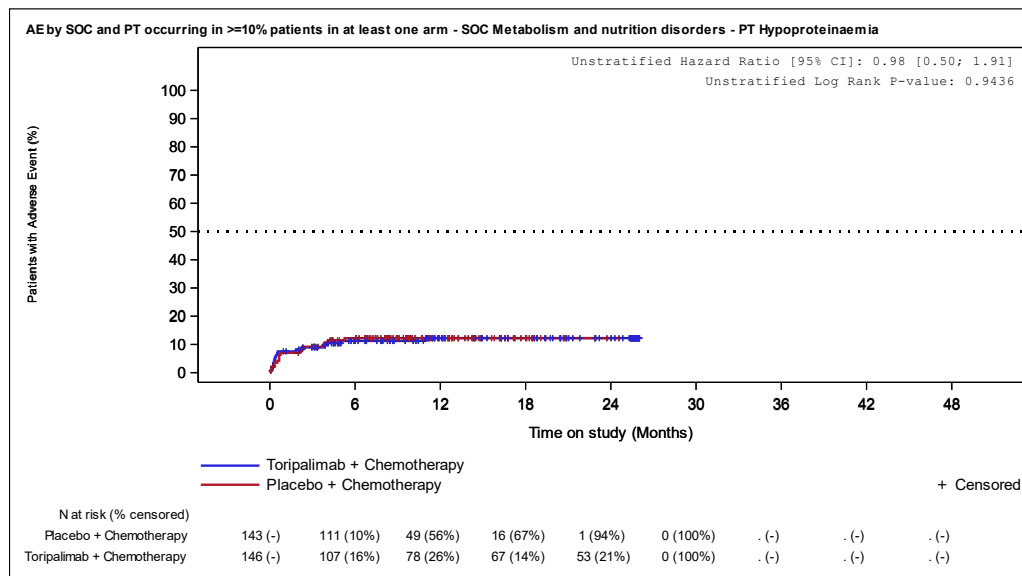
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

h) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hyponatriämie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

i) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypoproteinämie

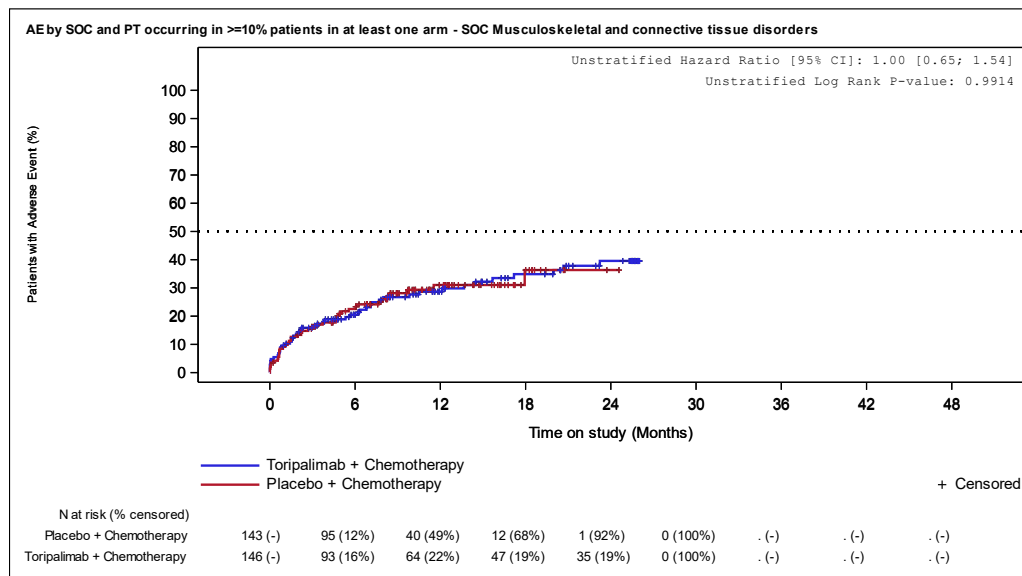


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

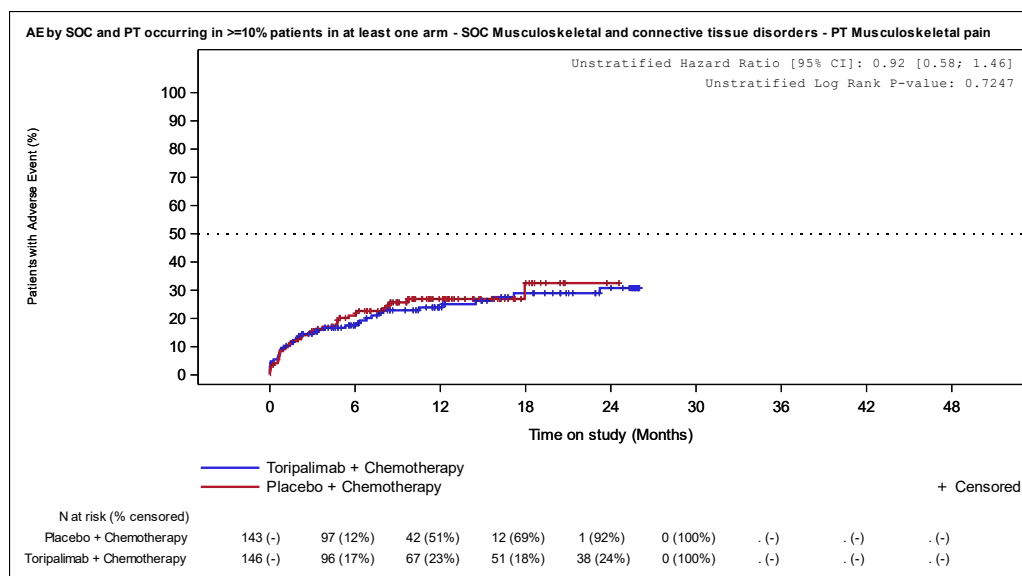
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

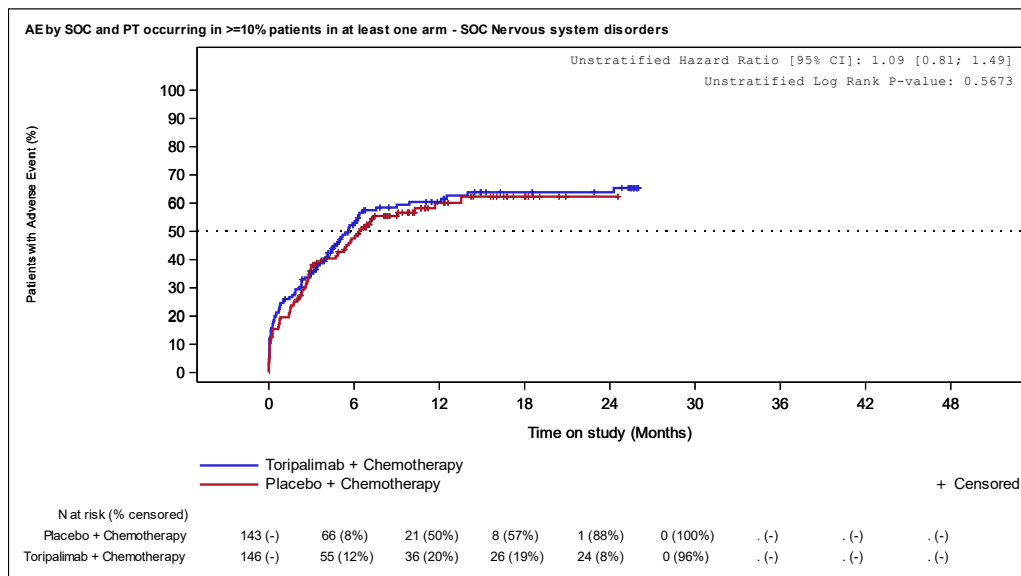
b) SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

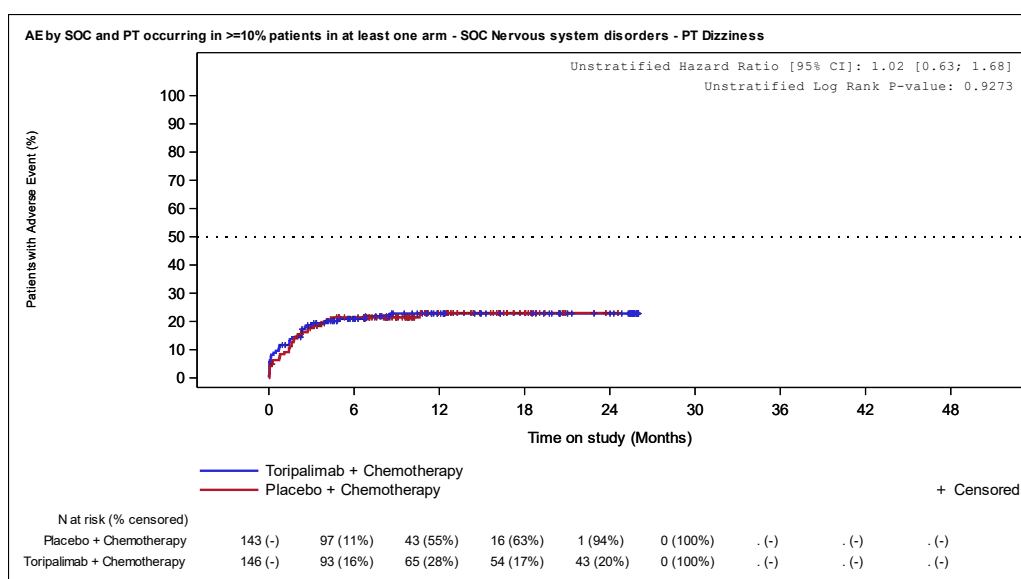
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Erkrankungen des Nervensystems



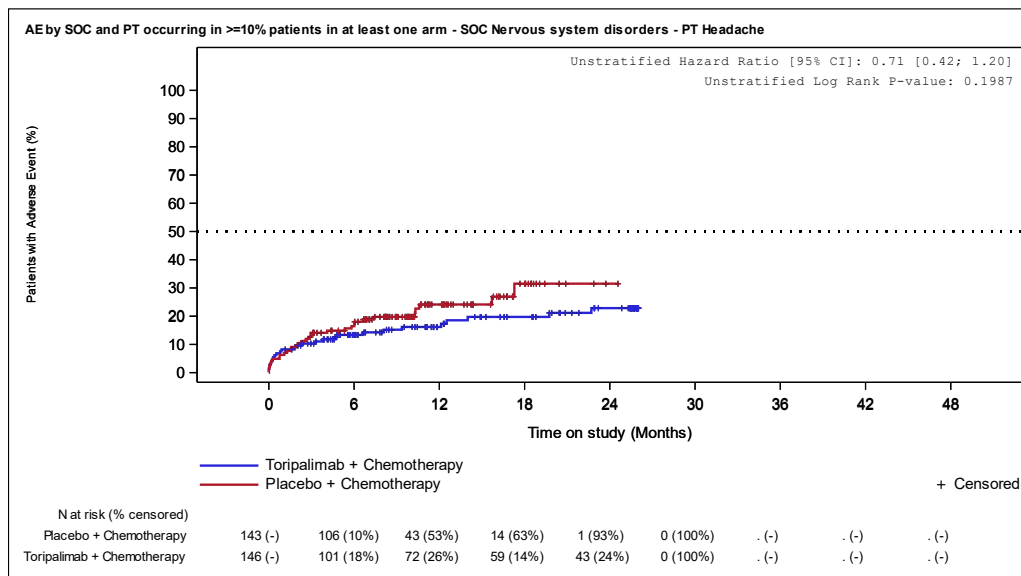
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Schwindelgefühl



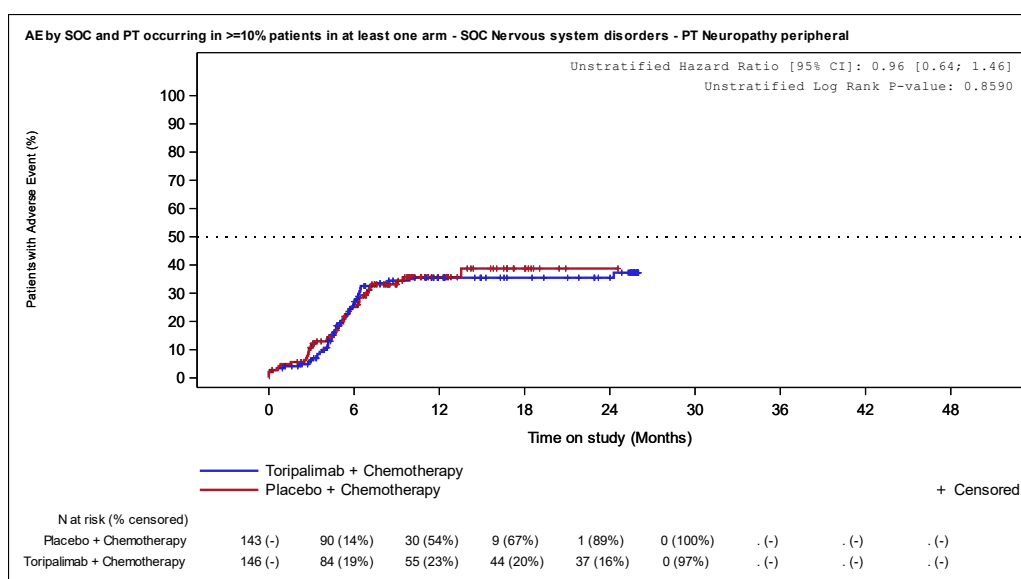
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Kopfschmerzen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Periphere Neuropathie

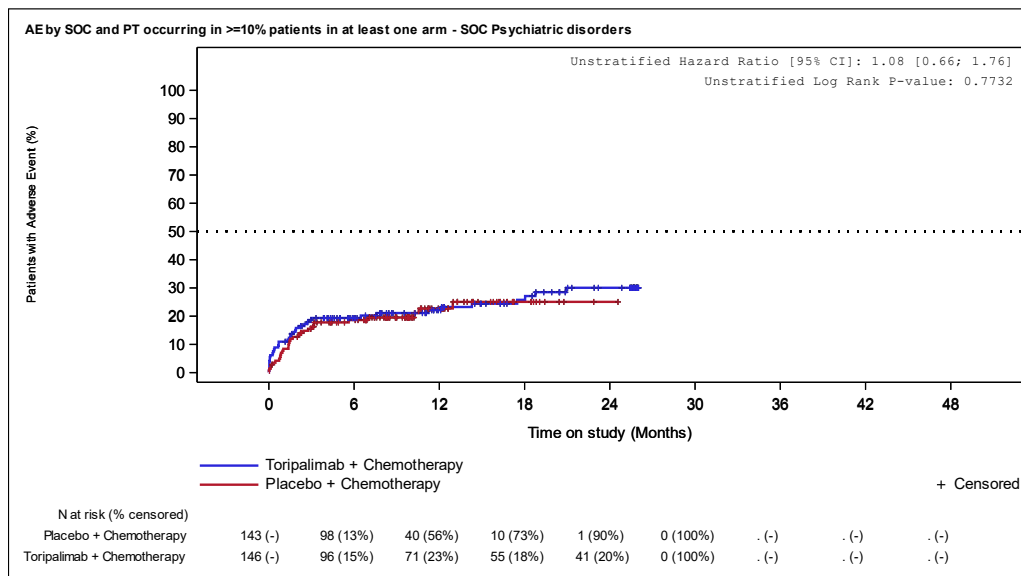


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

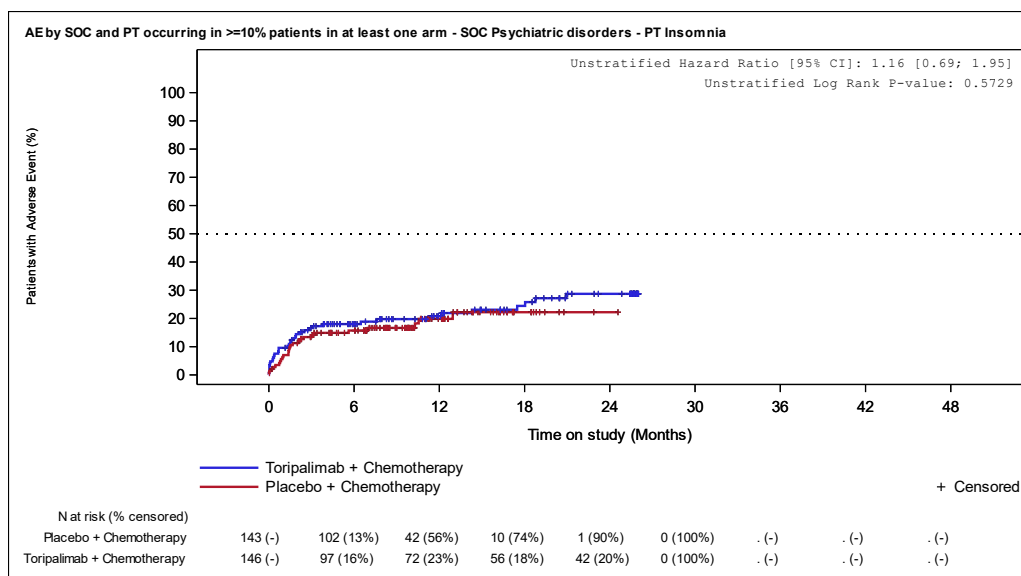
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Psychiatrische Erkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Psychiatrische Erkrankungen, PT: Schlaflosigkeit

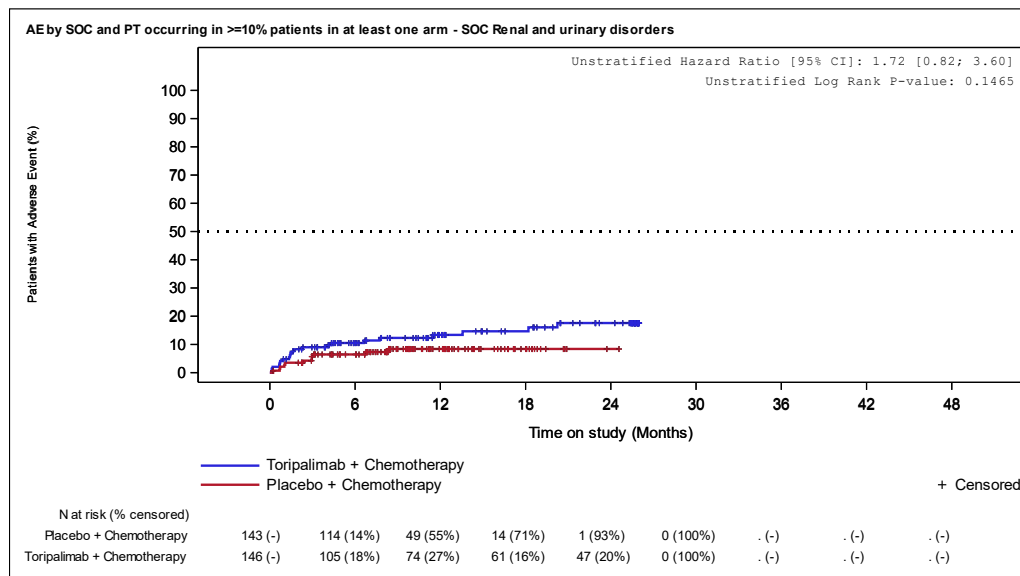


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Psychiatrische Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege

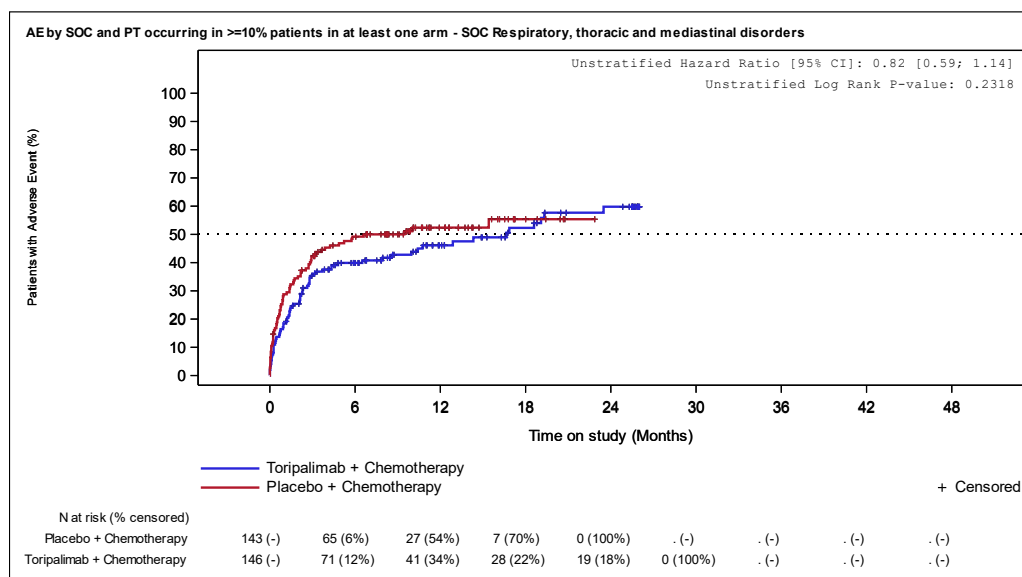


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

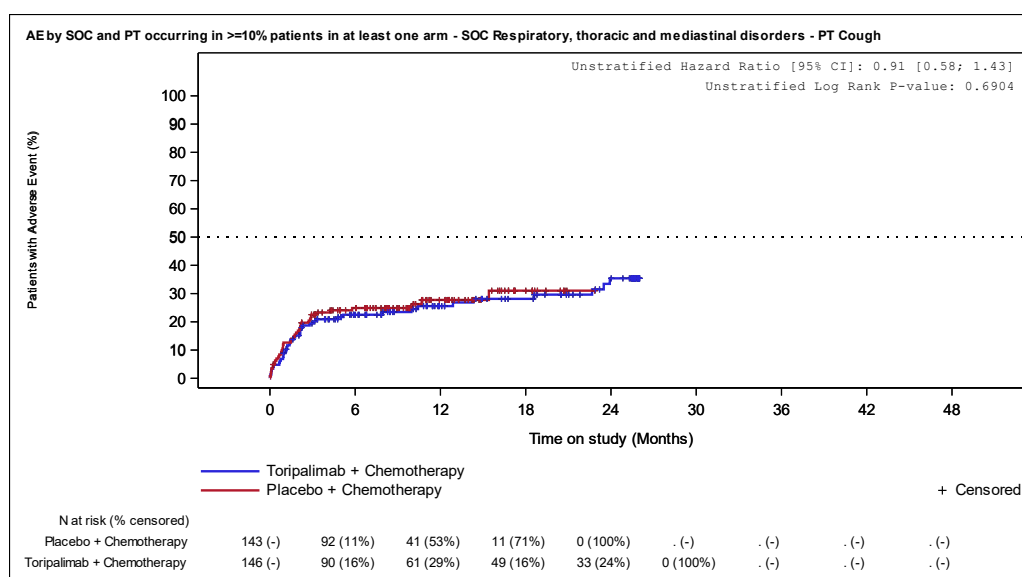
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums



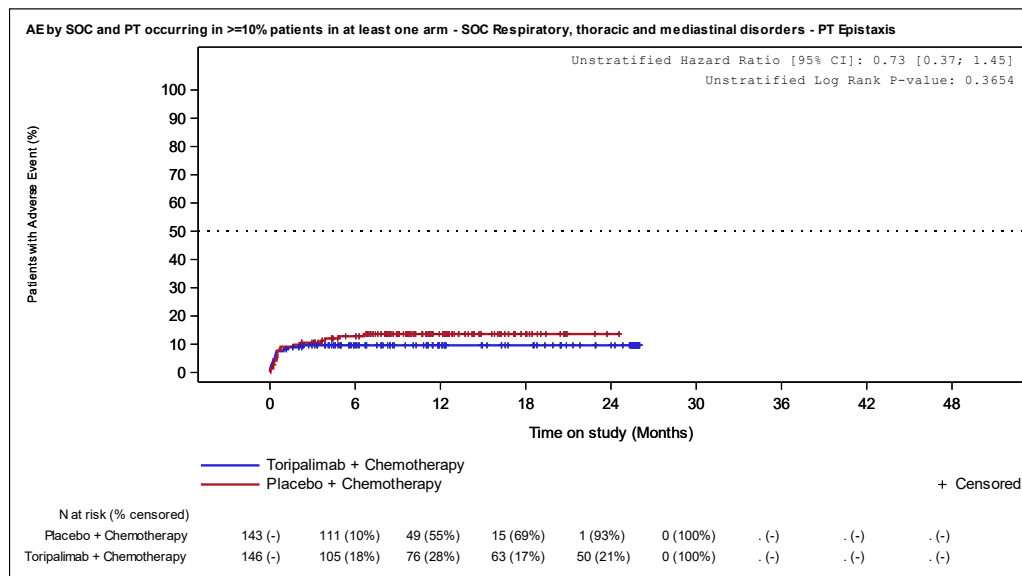
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Husten



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

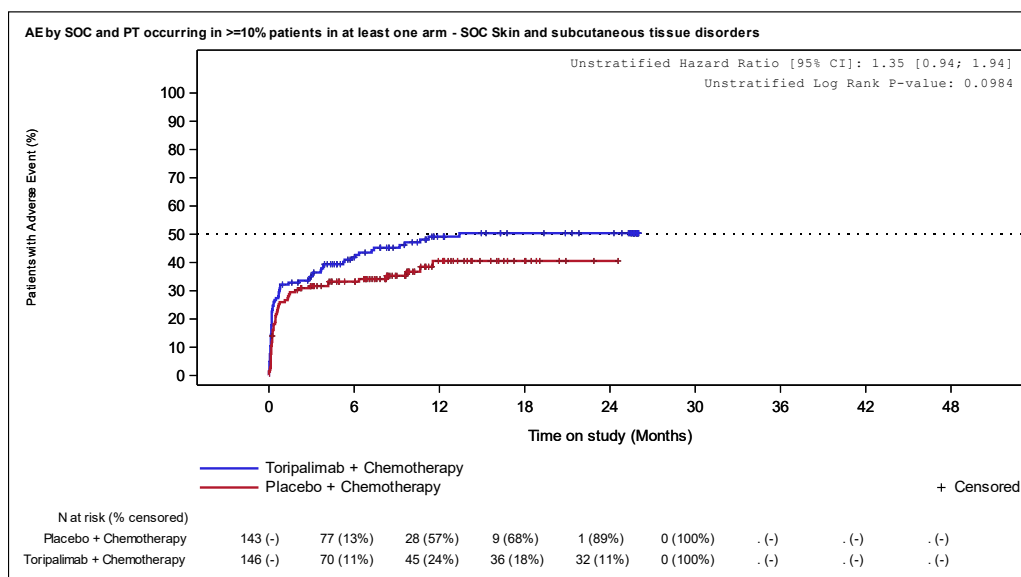
c) SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT: Epistaxis



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

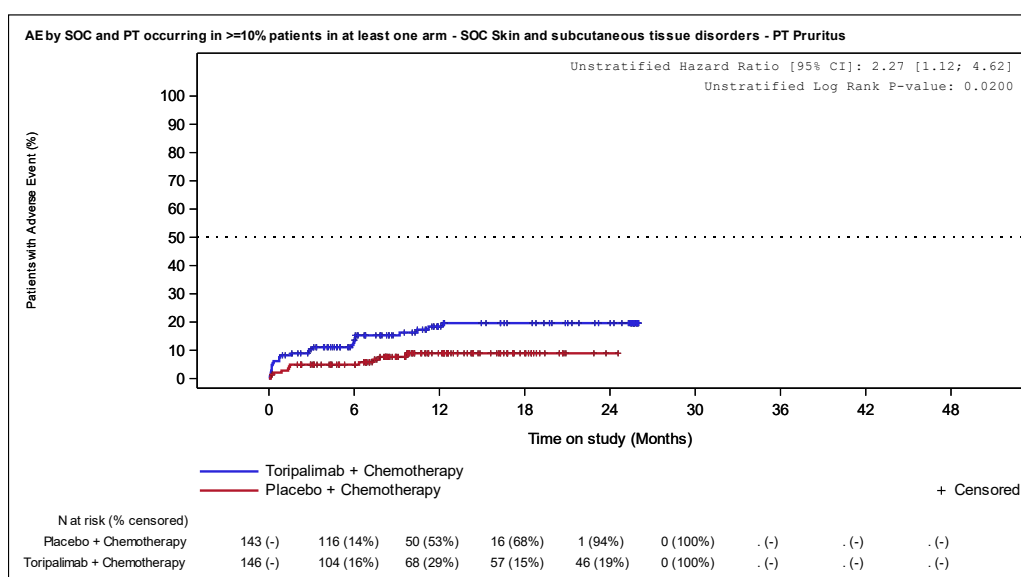
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes



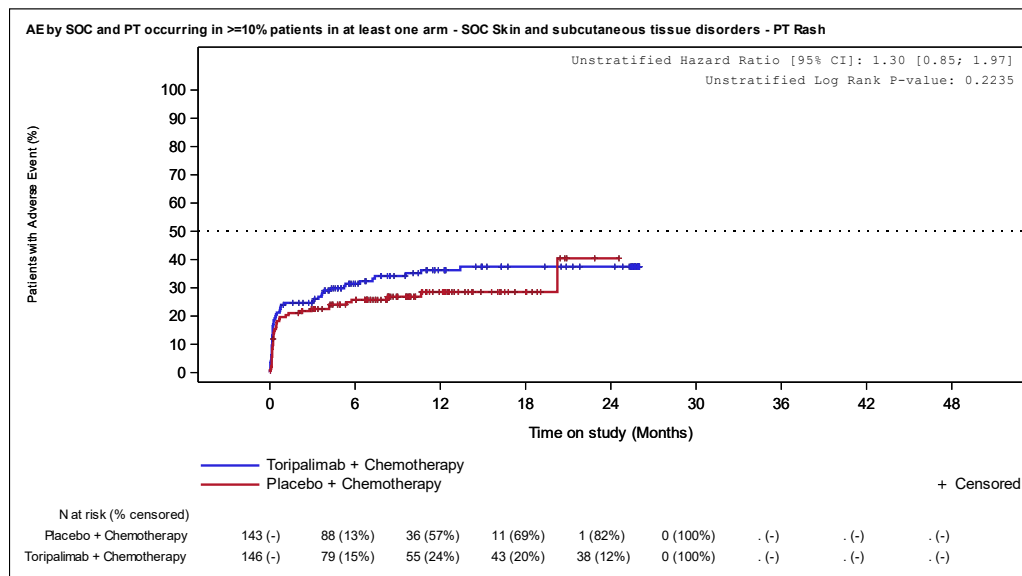
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT: Pruritus



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

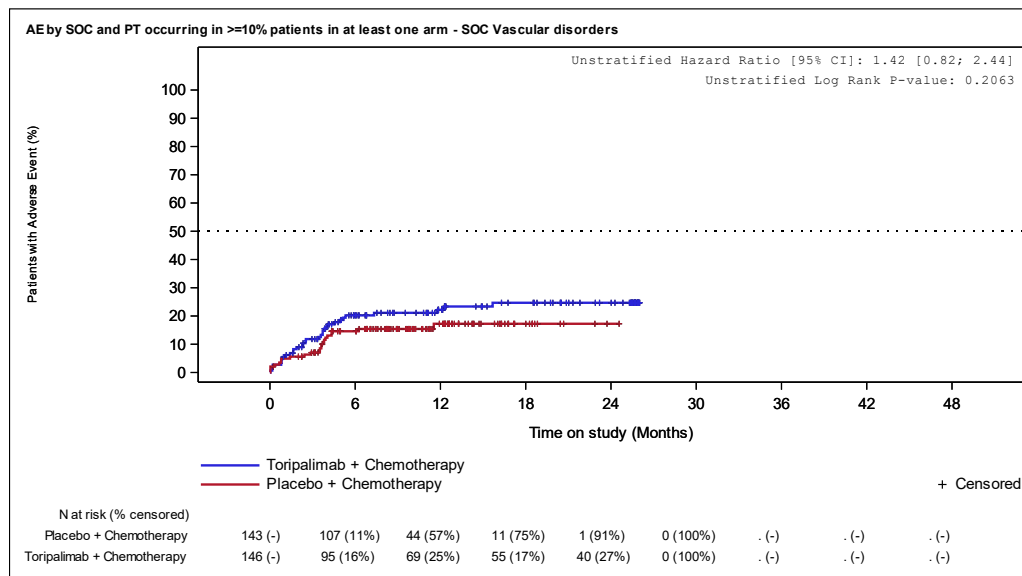
c) SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT: Ausschlag



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

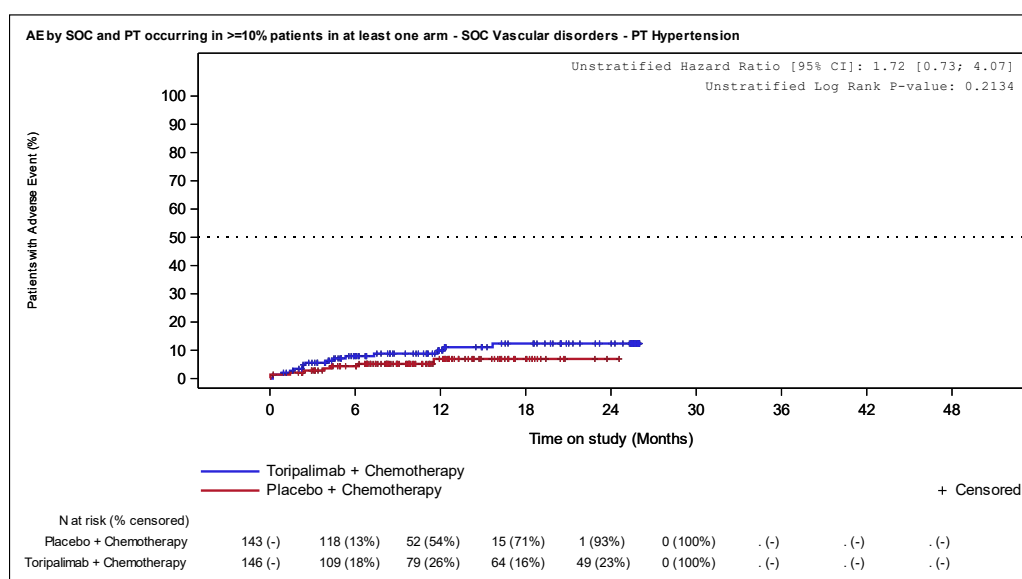
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Gefäßerkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Gefäßerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PTTabelle 4-49: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	120/146 (82,2)	0,92 [0,69; 1,38]	120/143 (83,9)	0,89 [0,66; 0,99]	0,95 [0,74; 1,23]	0,7127
PT: Anämie	72/146 (49,3)	11,50 [1,97; n.b.]	58/143 (40,6)	n.b. [11,04; n.b.]	1,27 [0,90; 1,80]	0,1681
PT: Leukopenie	90/146 (61,6)	2,96 [2,43; 3,61]	84/143 (58,7)	2,50 [1,94; 3,78]	1,04 [0,77; 1,40]	0,7765
PT: Lymphopenie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,32 [0,58; 3,00]	0,5127
PT: Neutropenie	86/146 (58,9)	3,06 [2,30; 4,14]	91/143 (63,6)	2,33 [1,81; 2,99]	0,89 [0,66; 1,19]	0,4335
PT: Thrombozytopenie	49/146 (33,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	41/143 (28,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,21 [0,80; 1,83]	0,3738
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	120/146 (82,2)	0,92 [0,69; 1,38]	120/143 (83,9)	0,89 [0,66; 0,99]	0,95 [0,74; 1,23]	0,7127
PT: Anämie	71/146 (48,6)	n.e. [1,97; n.b.]	58/143 (40,6)	n.e. [11,04; n.b.]	1,26 [0,89; 1,79]	0,1865
PT: Leukopenie	90/146 (61,6)	2,96 [2,43; 3,61]	84/143 (58,7)	2,50 [1,94; 3,78]	1,04 [0,77; 1,40]	0,7780
PT: Lymphopenie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,32 [0,58; 3,00]	0,5127

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Neutropenie	86/146 (58,9)	3,06 [2,30; 4,14]	91/143 (63,6)	2,33 [1,81; 2,99]	0,89 [0,66; 1,19]	0,4321
PT: Thrombozytopenie	49/146 (33,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	41/143 (28,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,21 [0,80; 1,83]	0,3738
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	120/146 (82,2)	0,92 [0,69; 1,38]	119/143 (83,2)	0,89 [0,66; 1,02]	0,96 [0,75; 1,24]	0,8030
PT: Anämie	69/146 (47,3)	n.e. [2,04; n.b.]	57/143 (39,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,87; 1,76]	0,2322
PT: Leukopenie	90/146 (61,6)	2,96 [2,43; 3,61]	83/143 (58,0)	2,50 [2,17; 3,84]	1,06 [0,79; 1,43]	0,6689
PT: Lymphopenie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,32 [0,58; 3,00]	0,5127
PT: Neutropenie	84/146 (57,5)	3,22 [2,33; 4,37]	91/143 (63,6)	2,33 [1,81; 2,99]	0,86 [0,64; 1,16]	0,3271
PT: Thrombozytopenie	48/146 (32,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	41/143 (28,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,18 [0,78; 1,79]	0,4376
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10/146 (6,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	9/143 (6,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,44; 2,65]	0,8734
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10/146 (6,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	9/143 (6,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,44; 2,65]	0,8734
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9/146 (6,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,12 [0,43; 2,90]	0,8209

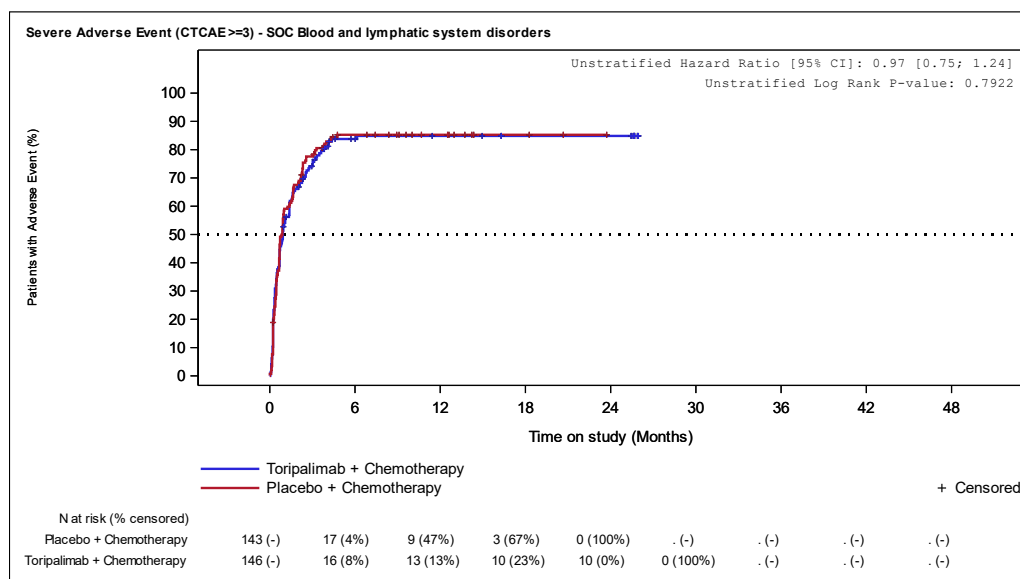
	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8/146 (5,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,37; 2,62]	0,9740
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6/146 (4,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	8/143 (5,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,73 [0,25; 2,12]	0,5651
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27/146 (18,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,03 [1,04; 3,96]	0,0339
PT: Pneumonie	17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	3,29 [1,21; 8,97]	0,0140
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27/146 (18,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,03 [1,04; 3,96]	0,0340
PT: Pneumonie	17/146 (11,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	3,28 [1,20; 8,96]	0,0141
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24/146 (16,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,96 [1,00; 3,85]	0,0467
PT: Pneumonie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	3,14 [1,14; 8,66]	0,0194
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25/146 (17,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	22/143 (15,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,13 [0,63; 2,00]	0,6845

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
PT: Hypokaliämie	12/146 (8,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,45; 2,32]	0,9606
PT: Hyponatriämie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,17 [0,82; 5,70]	0,1071
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24/146 (16,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	22/143 (15,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,08 [0,61; 1,93]	0,7953
PT: Hypokaliämie	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	11/143 (7,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,94 [0,41; 2,17]	0,8792
PT: Hyponatriämie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,17 [0,82; 5,70]	0,1071
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23/146 (15,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	21/143 (14,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,10 [0,61; 1,99]	0,7468
PT: Hypokaliämie	10/146 (6,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,97 [0,40; 2,32]	0,9368
PT: Hyponatriämie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,17 [0,82; 5,70]	0,1071
Erkrankungen des Nervensystems						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	8/146 (5,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,49 [0,49; 4,56]	0,4848
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	8/146 (5,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,24 [0,43; 3,59]	0,6912

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Gefäßkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Gefäßkrankungen	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	7/143 (4,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,49 [0,58; 3,87]	0,4041
PT: Hypertonie	9/146 (6,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,41 [0,50; 3,98]	0,5139
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Gefäßkrankungen	11/146 (7,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	7/143 (4,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,49 [0,58; 3,86]	0,4057
PT: Hypertonie	9/146 (6,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,41 [0,50; 3,97]	0,5160
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Gefäßkrankungen	9/146 (6,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	6/143 (4,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,42 [0,50; 3,99]	0,5077
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class.						

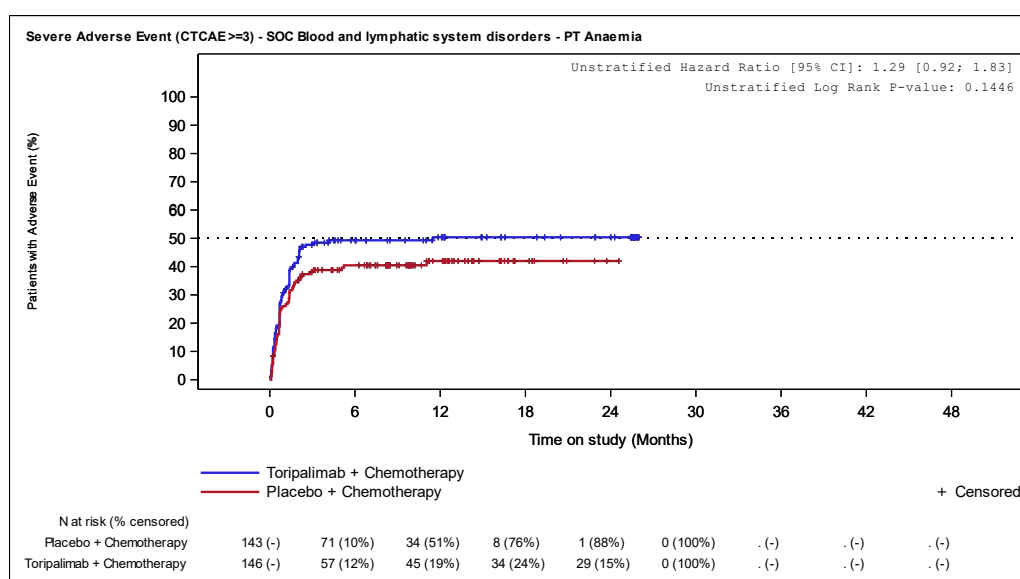
Für die schweren UE nach SOC und PT zeigten sich zu allen Datenschnitten konsistente und signifikante Effekte zuungunsten von Toripalimab für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 2,03 [95 %-KI: 1,04; 3,96]; p = 0,0339) und die PT Pneumonie (3. Datenschnitt vom 08.05.2022: HR = 3,29 [95 %-KI: 1,21; 8,97]; p = 0,0140).

a) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems



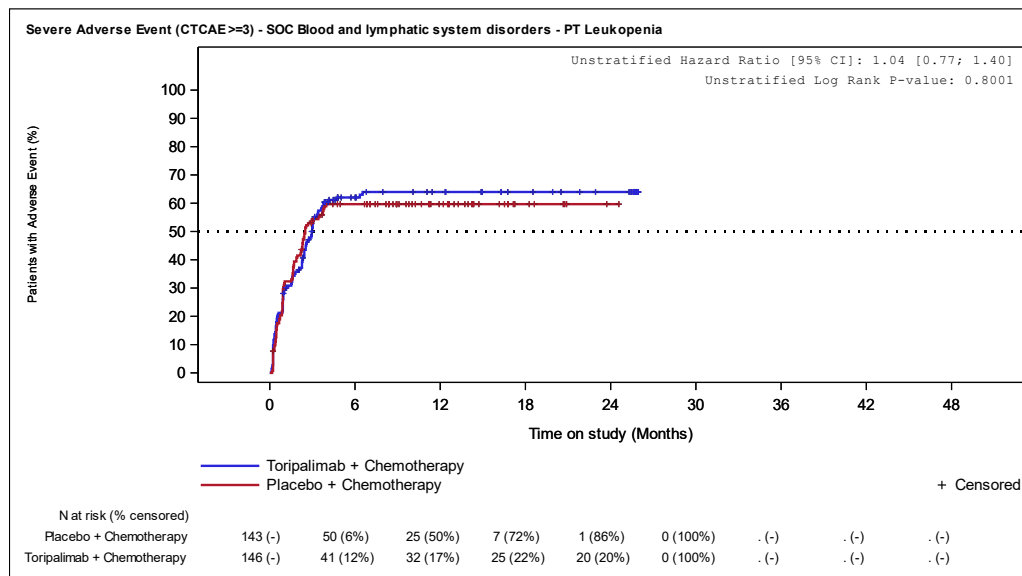
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Anämie



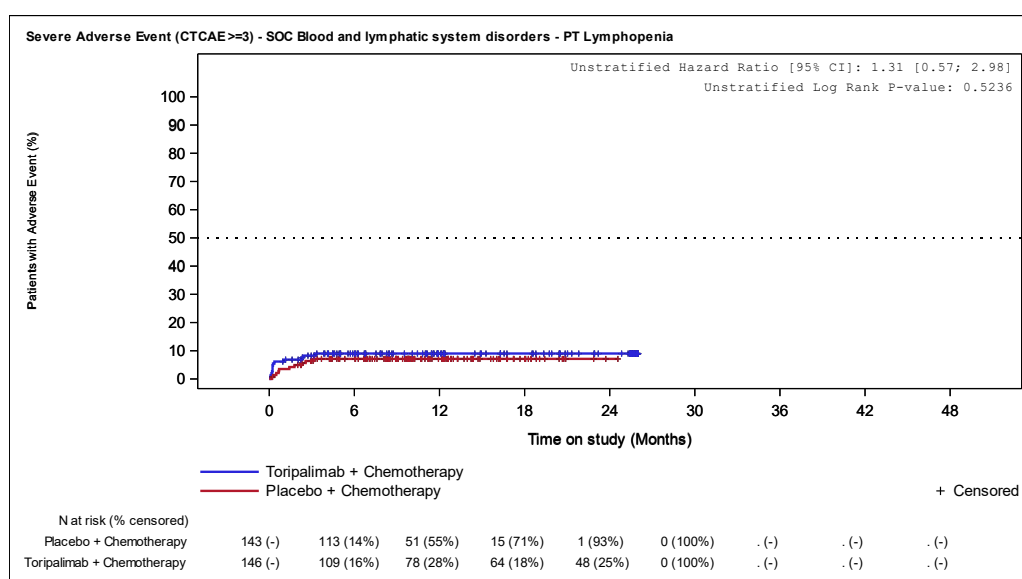
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Leukopenie



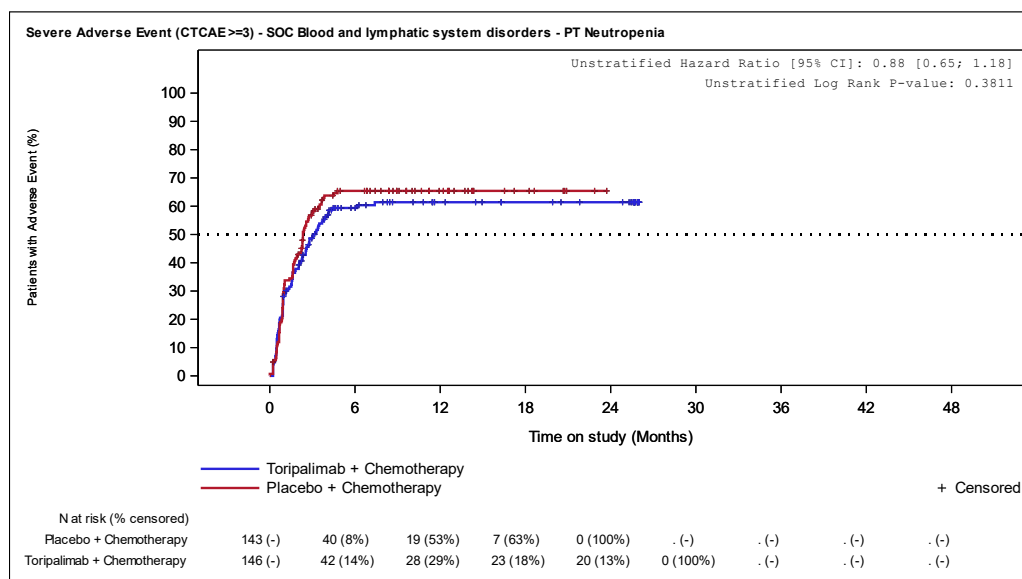
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Lymphopenie



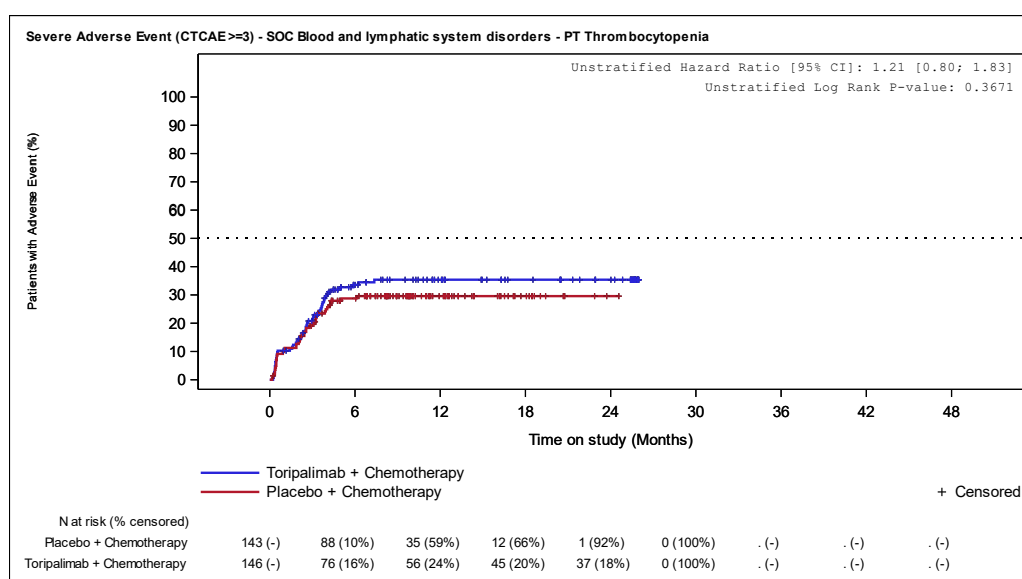
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

e) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

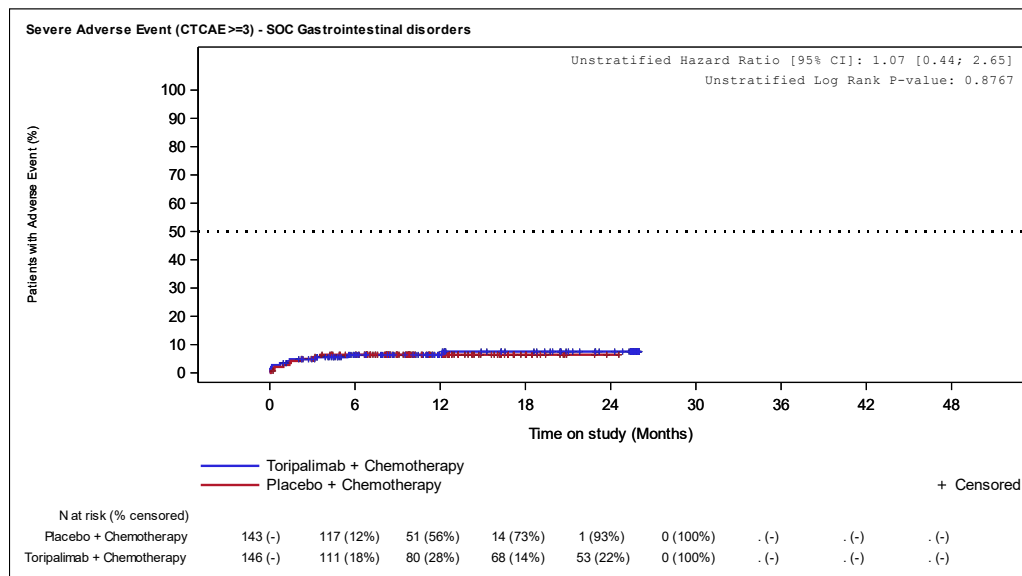
f) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Thrombozytopenie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

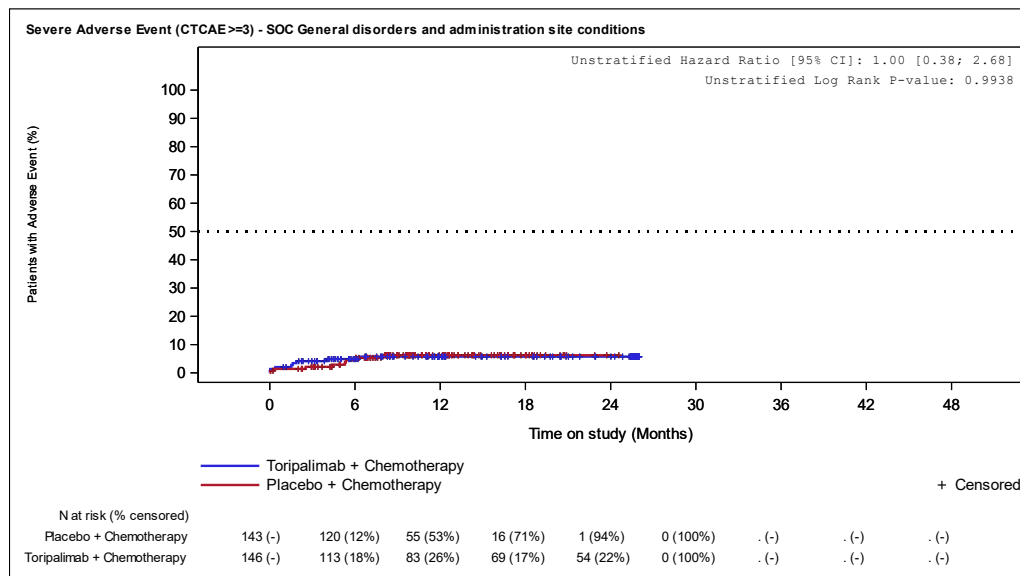
a) SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

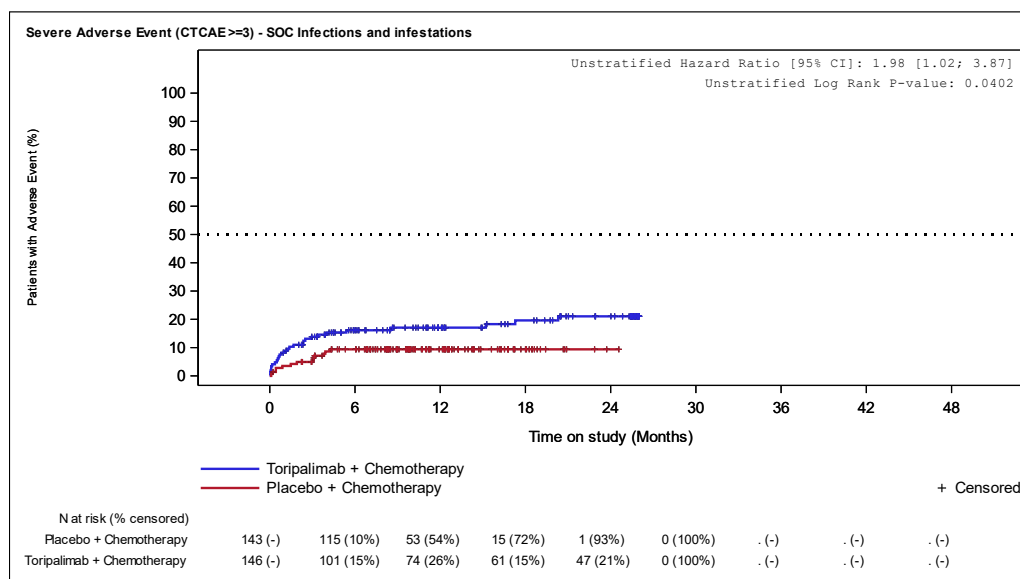
a) SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

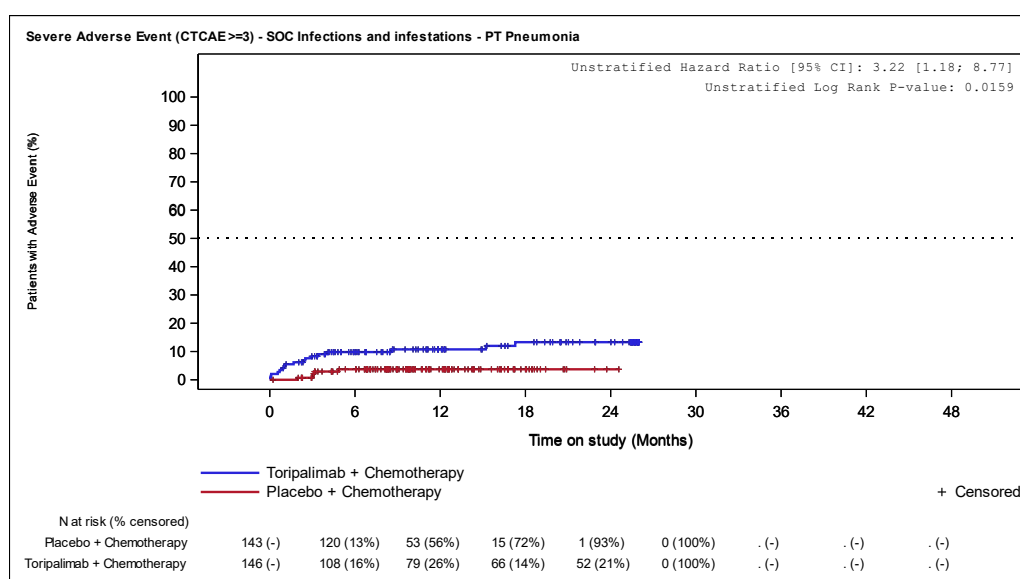
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen PT: Pneumonie

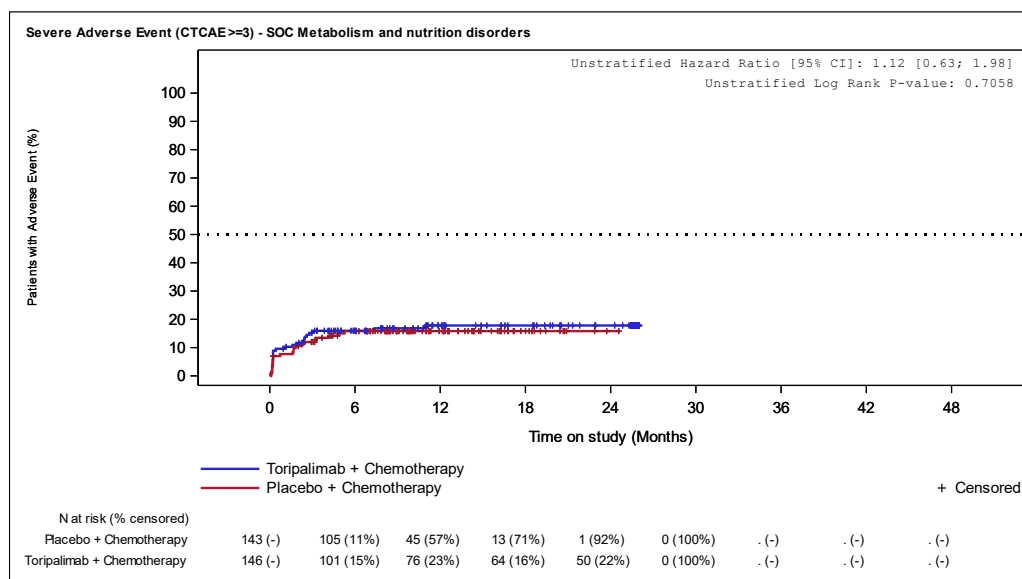


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

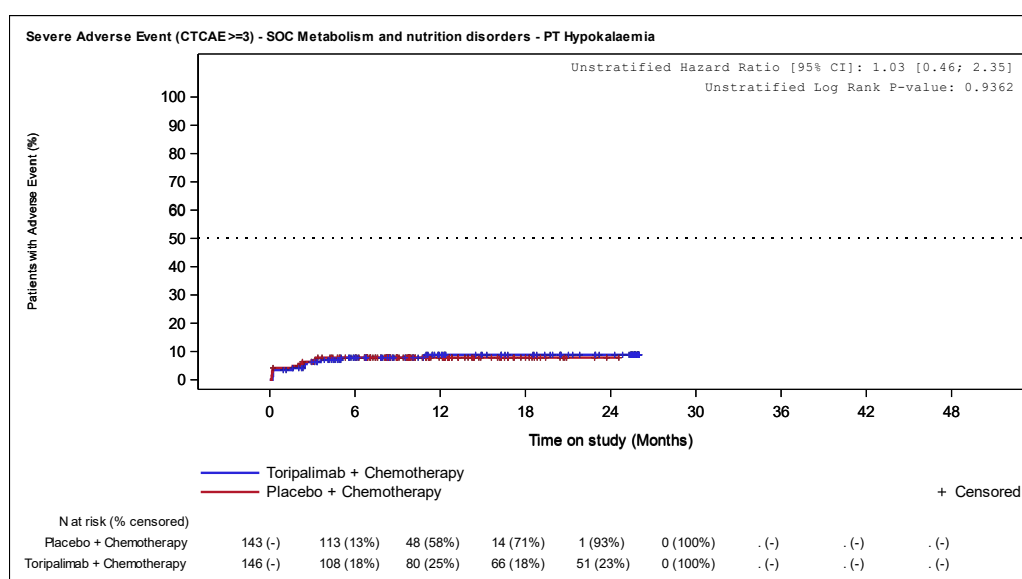
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

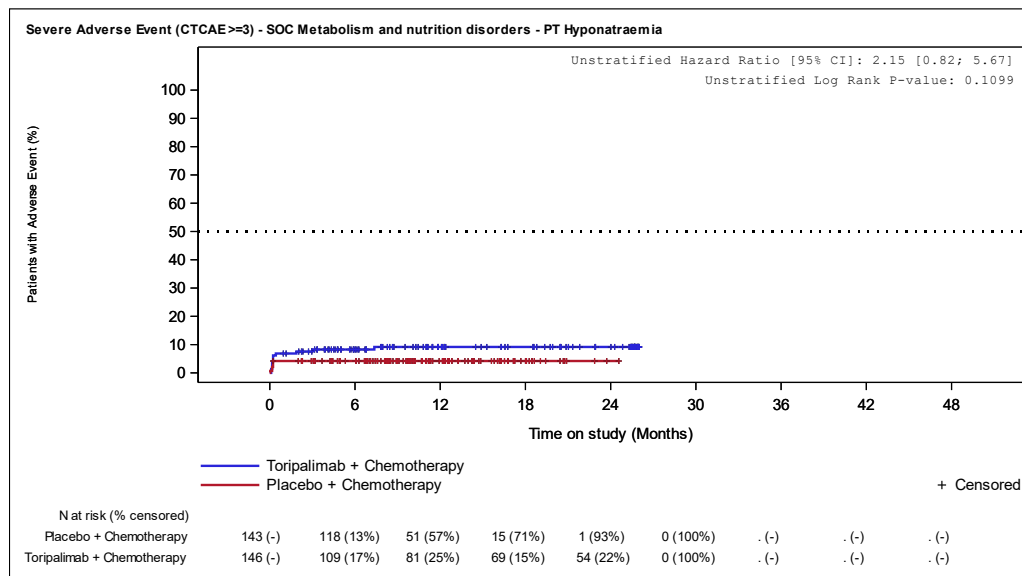
b) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT: Hypokaliämie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

PT: Hyponatriämie

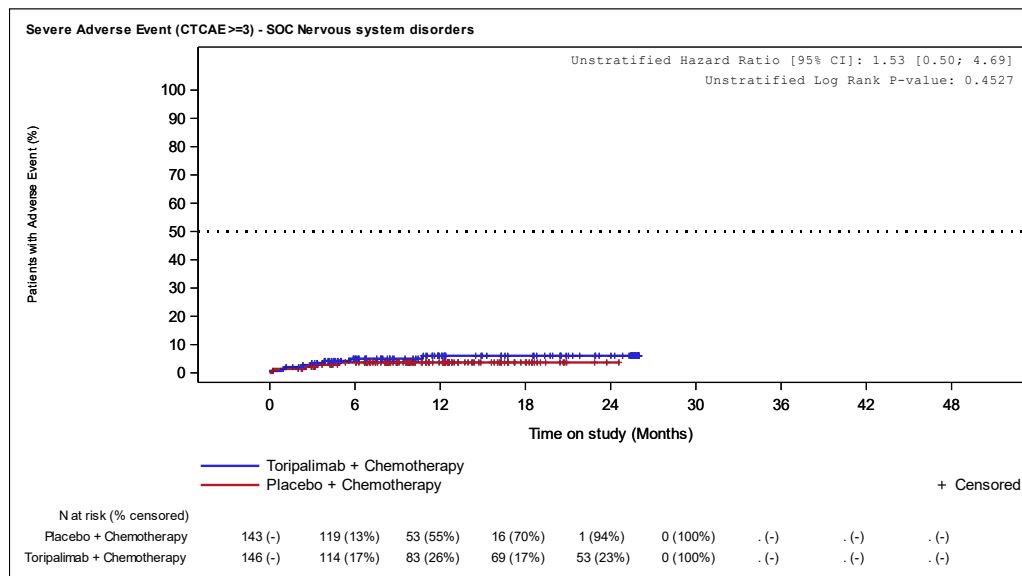


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Erkrankungen des Nervensystems

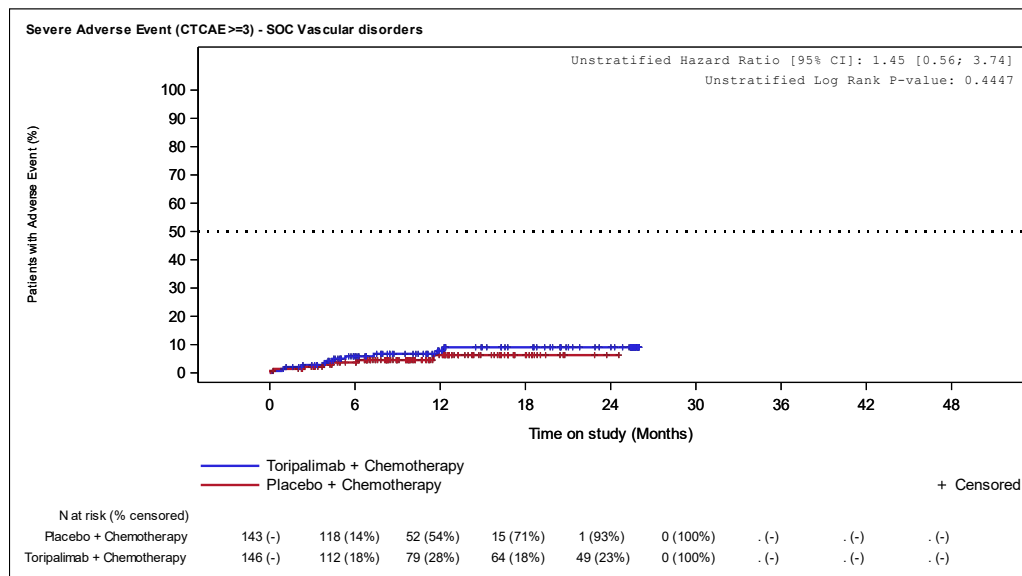


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

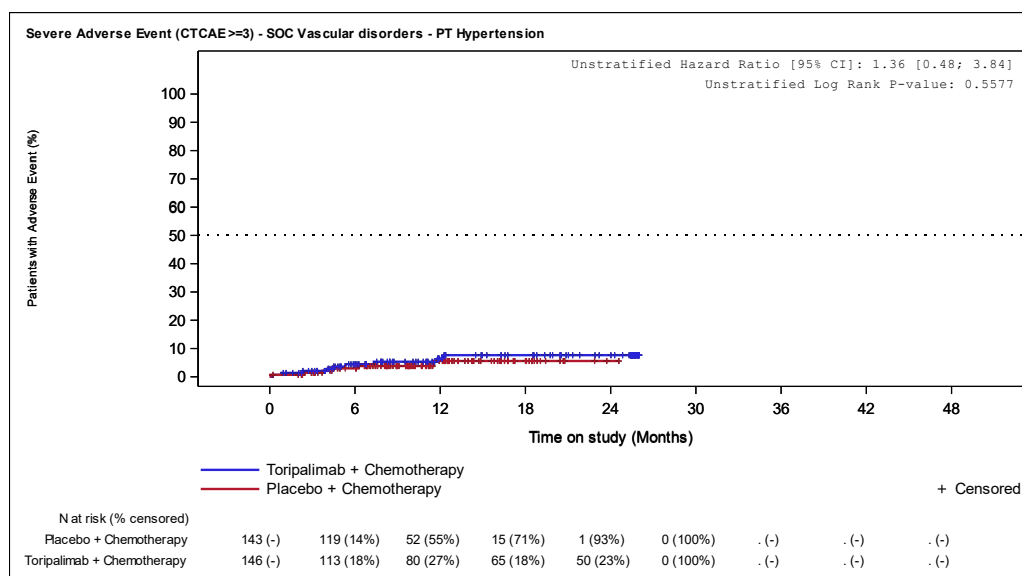
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Gefäßerkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Gefäßerkrankungen, PT: Hypertonie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Gefäßerkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

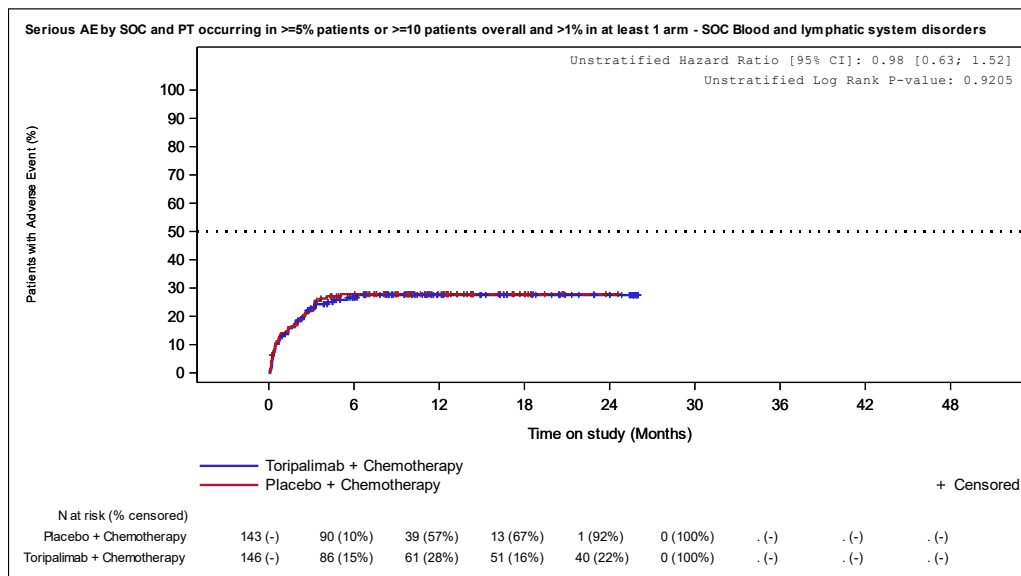
	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39/146 (26,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	39/143 (27,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,99 [0,63; 1,54]	0,9496
PT: Anämie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	14/143 (9,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7876
PT: Leukopenie	12/146 (8,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,42; 2,02]	0,8377
PT: Neutropenie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	9/143 (6,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,75; 3,92]	0,1972
PT: Thrombozytopenie	21/146 (14,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	23/143 (16,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,89 [0,49; 1,61]	0,7022
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39/146 (26,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	39/143 (27,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,99 [0,63; 1,54]	0,9483
PT: Anämie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	14/143 (9,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7876
PT: Leukopenie	12/146 (8,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,42; 2,02]	0,8377
PT: Neutropenie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	9/143 (6,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,75; 3,92]	0,1972
PT: Thrombozytopenie	21/146 (14,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	23/143 (16,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,89 [0,49; 1,61]	0,7007

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %- KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %- KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39/146 (26,7)	n.e. [n.b.; n.b.]	39/143 (27,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,98 [0,63; 1,54]	0,9459
PT: Anämie	13/146 (8,9)	n.e. [n.b.; n.b.]	14/143 (9,8)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7876
PT: Leukopenie	12/146 (8,2)	n.e. [n.b.; n.b.]	13/143 (9,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,92 [0,42; 2,02]	0,8377
PT: Neutropenie	15/146 (10,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	9/143 (6,3)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,72 [0,75; 3,92]	0,1972
PT: Thrombozytopenie	21/146 (14,4)	n.e. [n.b.; n.b.]	23/143 (16,1)	n.e. [n.b.; n.b.]	0,89 [0,49; 1,61]	0,7007
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19/146 (13,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,98 [0,92; 4,26]	0,0747
PT: Pneumonie	14/146 (9,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,96 [1,07; 8,23]	0,0290
Datenschnitt: 08.06.2021						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19/146 (13,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,98 [0,92; 4,25]	0,0751
PT: Pneumonie	14/146 (9,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,96 [1,06; 8,22]	0,0292

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %- KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %- KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert
Datenschnitt: 30.05.2020						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19/146 (13,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	10/143 (7,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1,98 [0,92; 4,26]	0,0746
PT: Pneumonie	14/146 (9,6)	n.e. [n.b.; n.b.]	5/143 (3,5)	n.e. [n.b.; n.b.]	2,96 [1,07; 8,24]	0,0289
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class.						

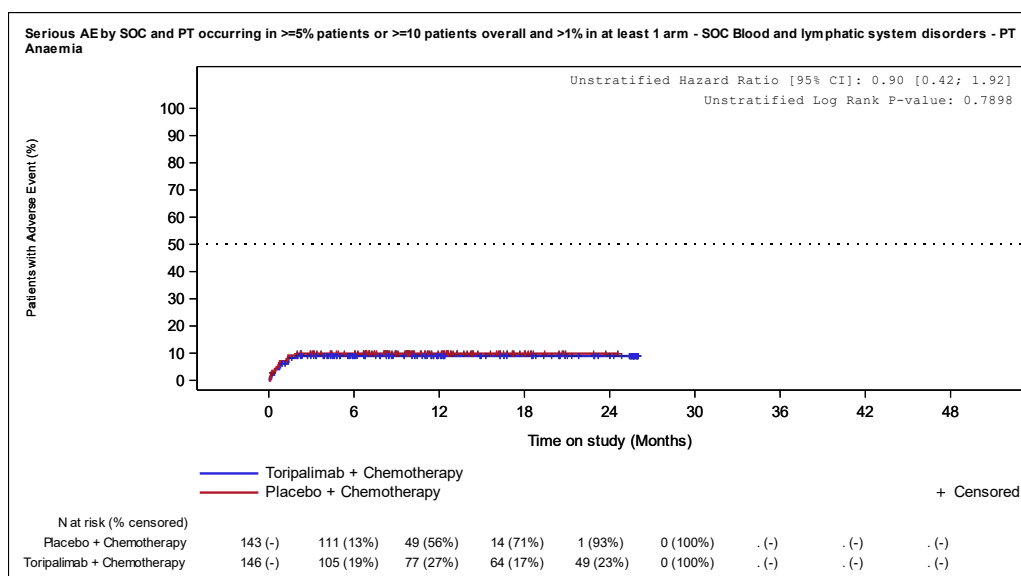
Für die SUE nach SOC und PT zeigten sich zu allen Datenschnitten konsistente und signifikante Effekte zuungunsten von Toripalimab für die PT Pneumonie (3. Datenschnitt: HR = 2,96 [95 %-KI: 1,07; 8,23]; p = 0,0290).

a) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems



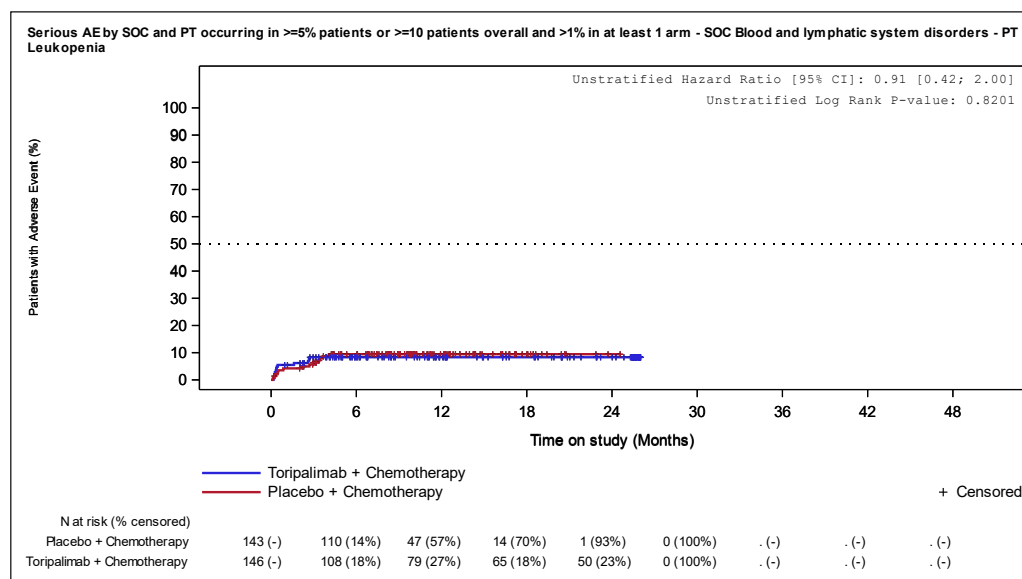
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Anämie



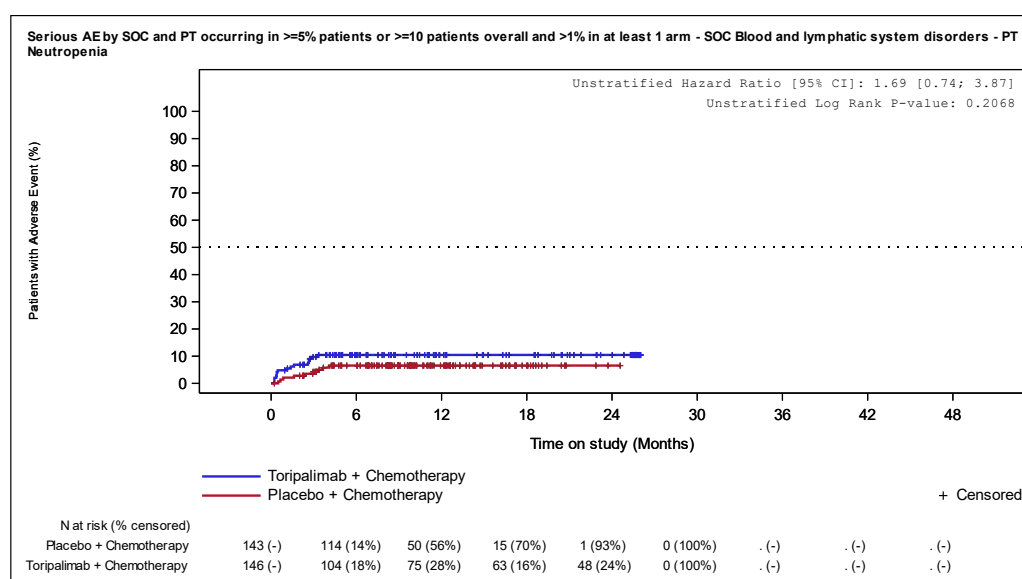
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

c) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Leukopenie



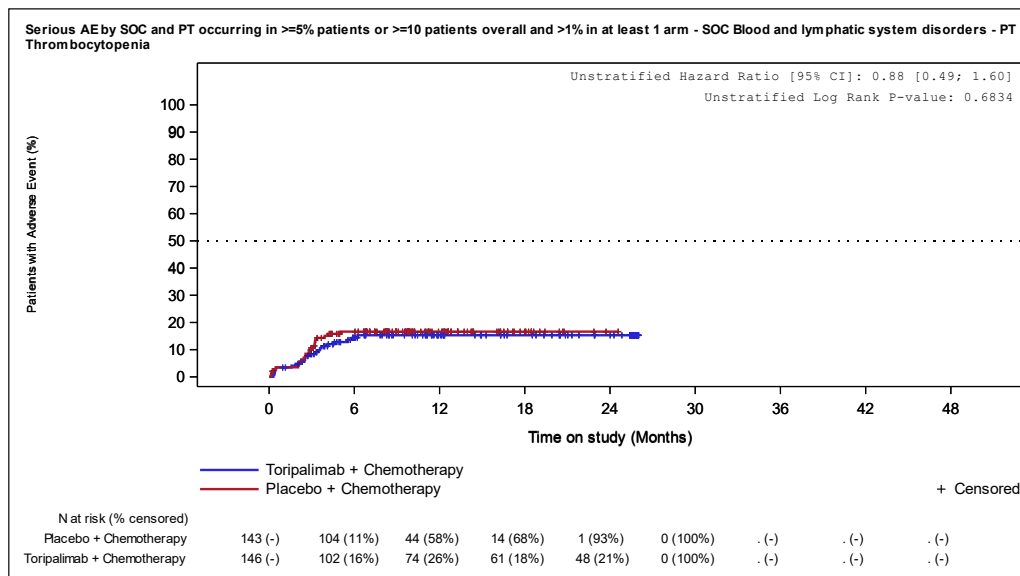
The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

d) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Neutropenie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

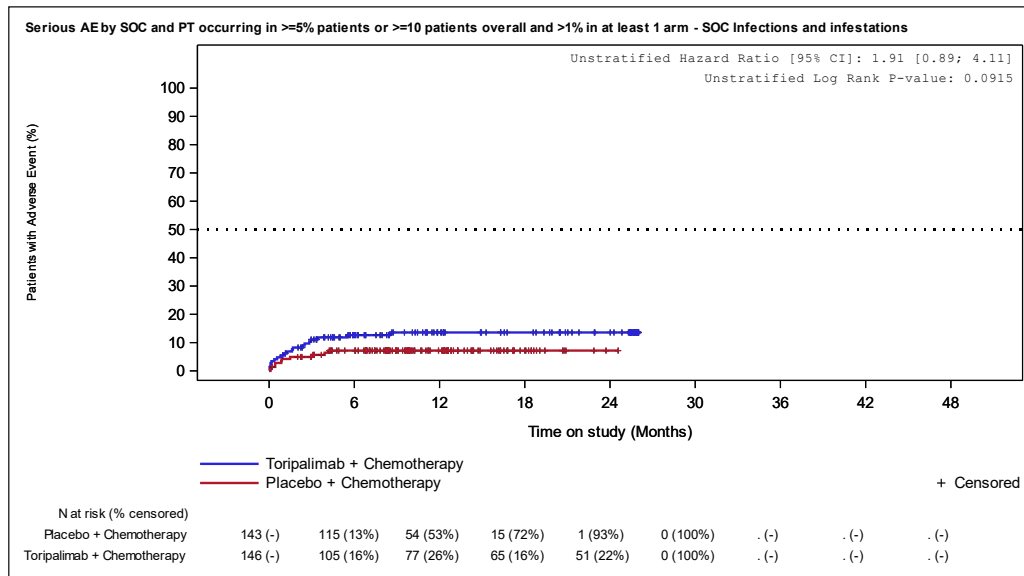
e) SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT: Thrombozytopenie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

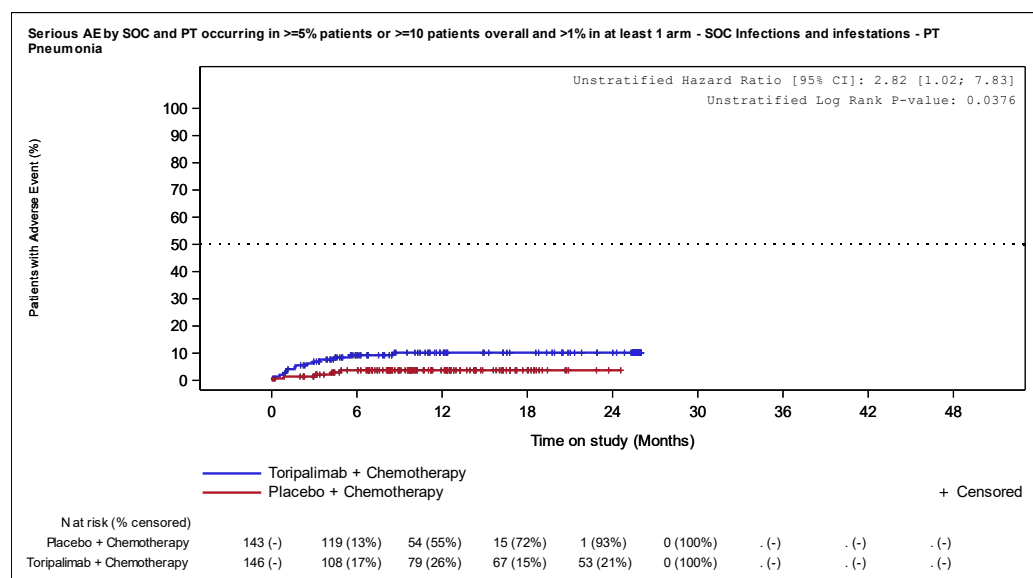
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pneumonie



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (deskriptive Darstellung) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b
	n/N (%)	n/N (%)
<i>Gesamt</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
Gesamt	17/146 (11,6)	7/143 (4,9)
Datenschnitt: 08.06.2021		
Gesamt	17/146 (11,6)	7/143 (4,9)
Datenschnitt: 30.05.2020		
Gesamt	11/146 (7,5)	7/143 (4,9)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/146 (3,4)	1/143 (0,7)
PT: Pneumonie	3/146 (2,1)	0/143 (0,0)
PT: Lungentuberkulose	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/146 (3,4)	1/143 (0,7)
PT: Pneumonie	3/146 (2,1)	0/143 (0,0)
PT: Lungentuberkulose	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/146 (3,4)	1/143 (0,7)
PT: Pneumonie	3/146 (2,1)	0/143 (0,0)
PT: Lungentuberkulose	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)

	Toripalimab + Chemotherapie^a	Placebo + Chemotherapie^b
	n/N (%)	n/N (%)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/146 (2,1)	1/143 (0,7)
PT: Anämie	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Thrombozytopenie	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3/146 (2,1)	1/143 (0,7)
PT: Anämie	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Thrombozytopenie	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Anämie	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Thrombozytopenie	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)
PT: Erbrechen	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Abdominalschmerz	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Bösartige gastrointestinale Obstruktion	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Übelkeit	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)
PT: Erbrechen	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Abdominalschmerz	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Bösartige gastrointestinale Obstruktion	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)

	Toripalimab + Chemotherapie ^a	Placebo + Chemotherapie ^b
	n/N (%)	n/N (%)
PT: Übelkeit	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Bösartige gastrointestinale Obstruktion	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)
PT: Hirninfarkt	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Apoplektischer Insult	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Kopfschmerzen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	2/146 (1,4)	1/143 (0,7)
PT: Hirninfarkt	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Apoplektischer Insult	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Kopfschmerzen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Hirninfarkt	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Apoplektischer Insult	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/146 (2,1)	0/143 (0,0)
PT: Ausschlag	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Psoriasis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)

	Toripalimab + Chemotherapie^a	Placebo + Chemotherapie^b
	n/N (%)	n/N (%)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/146 (2,1)	0/143 (0,0)
PT: Ausschlag	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Psoriasis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/146 (2,1)	0/143 (0,0)
PT: Ausschlag	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Psoriasis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Progression einer Erkrankung	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Fatigue	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Progression einer Erkrankung	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Fatigue	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/146 (0,7)	1/143 (0,7)
PT: Progression einer Erkrankung	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Elektrolytungleichgewicht	2/146 (1,4)	0/143 (0,0)
PT: Hypoglykämie	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)

	Toripalimab + Chemotherapie^a	Placebo + Chemotherapie^b
	n/N (%)	n/N (%)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Elektrolytungleichgewicht	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Hypoglykämie	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Elektrolytungleichgewicht	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Hypoglykämie	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Herzerkrankungen		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Herzerkrankungen	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Herzinsuffizienz	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Herzerkrankungen	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Herzinsuffizienz	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Herzerkrankungen	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Linksherzinsuffizienz	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
Endokrine Erkrankungen		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Endokrine Erkrankungen	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Hypothyreose	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Endokrine Erkrankungen	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Hypothyreose	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)

	Toripalimab + Chemotherapie^a	Placebo + Chemotherapie^b
	n/N (%)	n/N (%)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Endokrine Erkrankungen	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
PT: Hypothyreose	0/146 (0,0)	1/143 (0,7)
Augenerkrankungen		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Augenerkrankungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Sehen verschwommen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Augenerkrankungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Sehen verschwommen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Leberfunktion anormal	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Myositis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Myositis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Myositis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)

	Toripalimab + Chemotherapie^a	Placebo + Chemotherapie^b
	n/N (%)	n/N (%)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Immunvermittelte Nierenkrankheit	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Immunvermittelte Nierenkrankheit	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Datenschnitt: 08.05.2022		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Epistaxis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 08.06.2021		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Epistaxis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
Datenschnitt: 30.05.2020		
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
PT: Epistaxis	1/146 (0,7)	0/143 (0,0)
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class.		

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

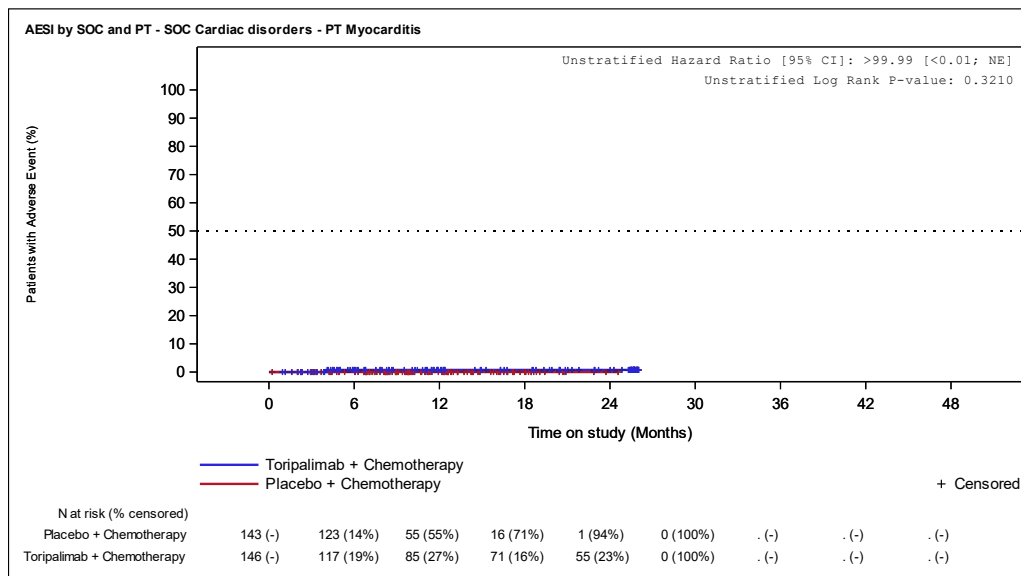
Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Jegliche UESI					
<i>SOC Herzerkrankungen – PT Myokarditis</i>					
Datenschnitt: 08.05.2022					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
Datenschnitt: 08.06.2021					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
Datenschnitt: 30.05.2020					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
<i>SOC Erkrankungen der Leber und der Gallenwege – PT Leberfunktionsstörung</i>					
Datenschnitt: 08.05.2022					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Datenschnitt: 08.06.2021					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Datenschnitt: 30.05.2020					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)					
<i>SOC Herzerkrankungen – PT Myokarditis</i>					
Datenschnitt: 08.05.2022					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
Datenschnitt: 08.06.2021					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Datenschnitt: 30.05.2020					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
SOC Erkrankungen der Leber und der Gallenwege – PT Leberfunktionsstörung					
Datenschnitt: 08.05.2022					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Datenschnitt: 08.06.2021					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Datenschnitt: 30.05.2020					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Schwerwiegende UESI					
SOC Herzerkrankungen – PT Myokarditis					
Datenschnitt: 08.05.2022					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
Datenschnitt: 08.06.2021					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
Datenschnitt: 30.05.2020					
1/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	0/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3210
SOC Erkrankungen der Leber und der Gallenwege – PT Leberfunktionsstörung					
Datenschnitt: 08.05.2022					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Datenschnitt: 08.06.2021					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212
Datenschnitt: 30.05.2020					
0/146 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	1/143 (0,0)	n.e. [n.b.; n.b.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,3212

Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^c
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Kaplan-Meier-Schätzungen wurden unter Verwendung eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzers berechnet. Für das KI des Medians kam die Methode von Brookmeyer und Crowley zur Anwendung. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.					

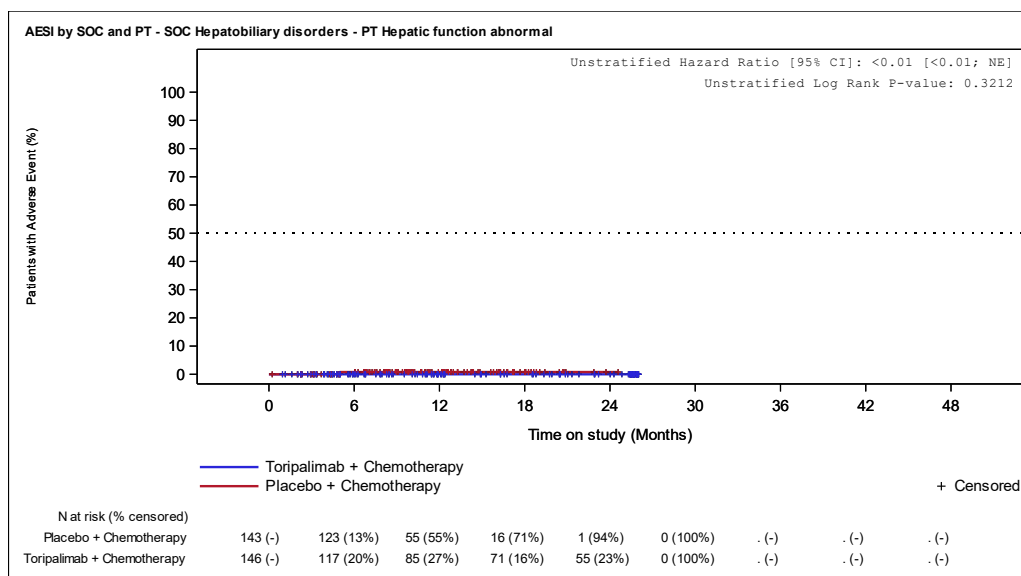
Ein Patient im Toripalimab-Arm wurde mit einem Ereignis einer schweren immunvermittelten Myokarditis identifiziert, und ein Patient im Placebo-Arm mit einem Ereignis einer schweren Leberfunktionsstörung. Beide Ereignisse traten früh im Studienverlauf auf (Interims-Datenschnitt vom 30.05.2020). Es zeigten sich für beide UESI keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

a) SOC: Herzerkrankungen – PT Myokarditis



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege – PT Leberfunktionsstörung

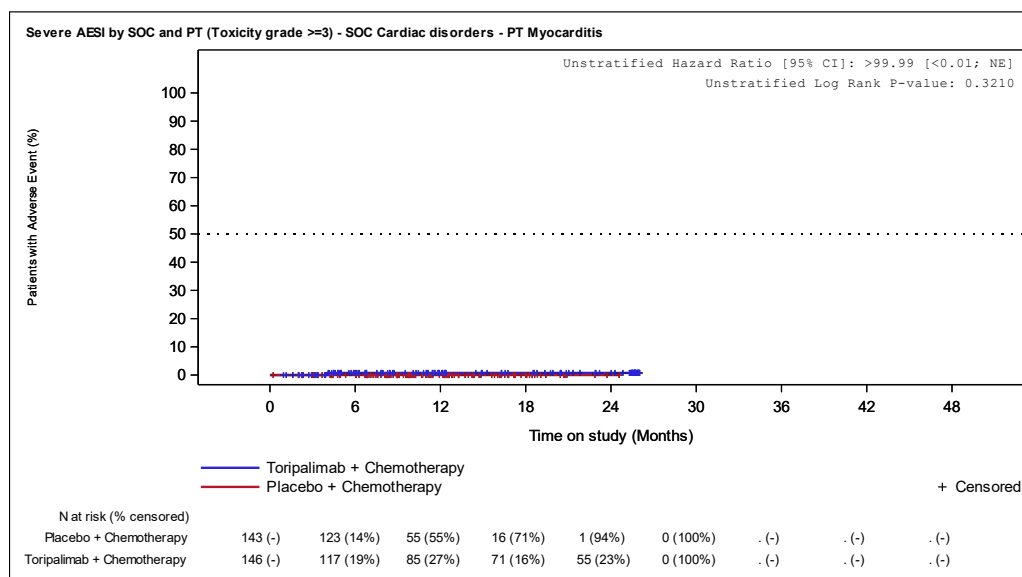


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

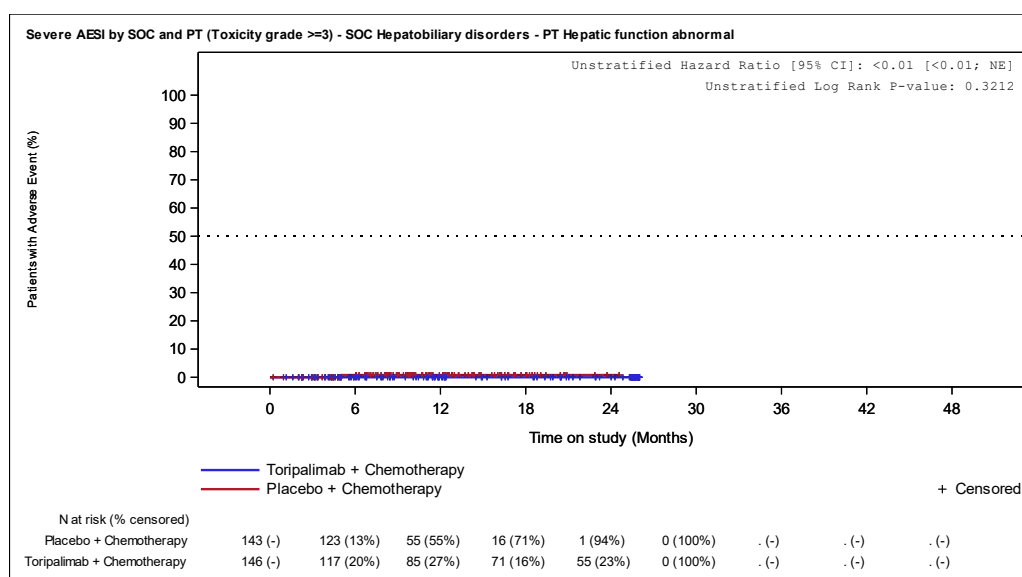
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Herzerkrankungen – PT Myokarditis



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege – PT Leberfunktionsstörung

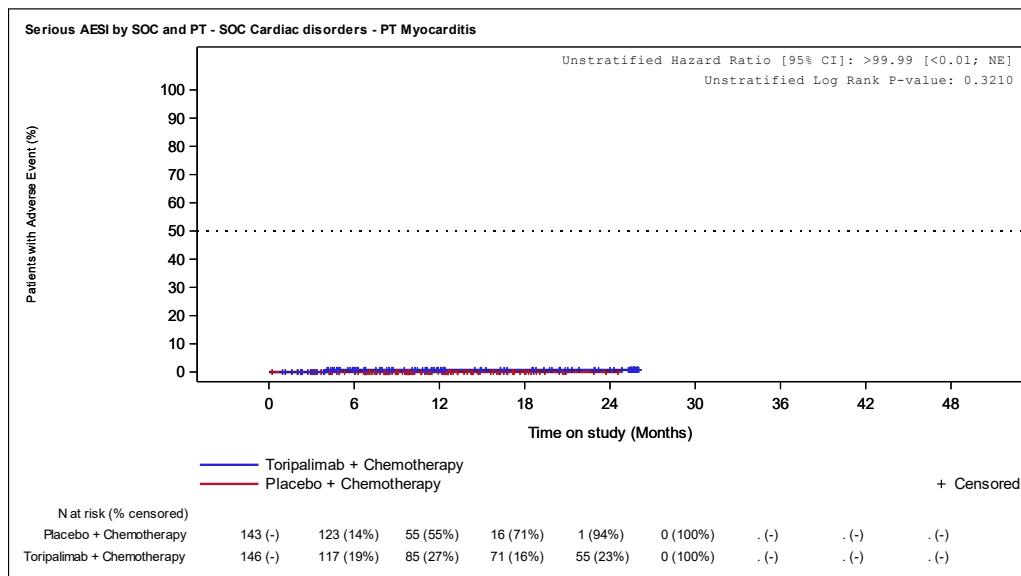


The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

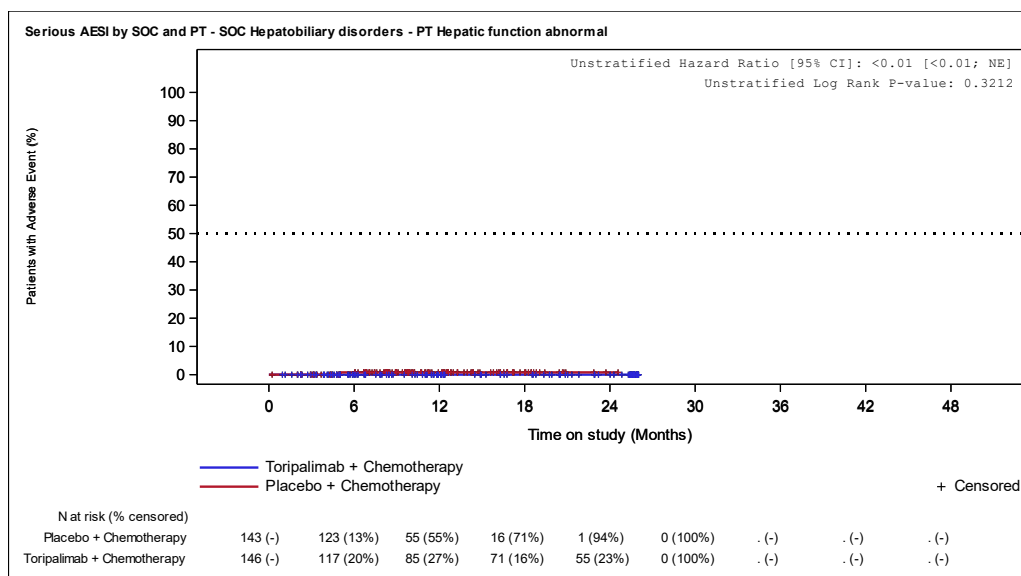
Datenschnitt: 08.05.2022

a) SOC: Herzerkrankungen – PT Myokarditis



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

b) SOC: Erkrankungen der Leber und der Gallenwege – PT Leberfunktionsstörung



The proportion of censored patients (%) per interval was calculated as the number of patients newly censored since the previous time point divided by the number at risk at the start of the interval. At each time, the sum of censored, deceased, and remaining at-risk patients equals the number at risk at the interval's start.

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Auf Grundlage der Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.1 wird die Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben angesehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die Studie JUPITER-02 wurden für die Subgruppenanalysen die in Tabelle 4-54 dargestellten Merkmale und zugehörigen Grenzwerte berücksichtigt. Alle Subgruppen waren a priori geplant und in den Studienprotokollen für den primären sowie die sekundären Endpunkte festgelegt. Alle Subgruppen waren a priori geplant und in den Studienprotokollen für den primären sowie die sekundären Endpunkte festgelegt. Eine Analyse nach Region entfällt, da die Studie JUPITER-02 ausschließlich in Asien (China, Taiwan und Singapur) durchgeführt wurde. Eine Analyse nach Ethnie entfällt ebenfalls, da alle Patienten asiatischer Herkunft (chinesisch) waren (siehe 4.3.1.2.1).

Tabelle 4-53: Grenzwerte der Subgruppenanalysen

Merkmal	Grenzwert
Alter	≤ 50 Jahre > 50 Jahre
Geschlecht	Männer Frauen
ECOG-PS nach IWRS (Stratifizierungsfaktor)	0 1
Krankheitsstadium nach IWRS (Stratifizierungsfaktor)	Rezidivierend Metastasiert
EBV-Kopienzahl	< 2.000 Kopien/ml ≥ 2.000 Kopien/ml
PD-L1-Status	TC ≥ 1 % oder IC ≥ 1 % TC < 1 % und IC < 1 % Unbestimmt / nicht auswertbar
EBV: Epstein-Barr Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IC: Immune Cell (Immunzelle); IWRS: Interactive Web Response System (Interaktives Web-Antwortsystem); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TC: Tumor Cell (Tumorzelle).	

Die Subgruppenanalysen für die Merkmale ECOG-PS und Krankheitsstadium wurden im Studienprotokoll bzw. im SAP sowohl nach IWRS als auch nach CRF prädefiniert. Im vorliegenden Modul 4 werden die Analysen auf Basis der IWRS-Daten dargestellt, da die Randomisierung über das IWRS erfolgte. Die entsprechenden Analysen auf Basis der CRF-Daten sind in Anhang 4-G dokumentiert.

Die Grenzwerte der Subgruppen waren a priori im Studienprotokoll bzw. im SAP definiert. Für die Merkmale EBV-Kopienzahl und PD-L1-Status wurden unterschiedliche Grenzwerte prädefiniert. Für die EBV-Kopienzahl wurden die Grenzwerte von 500 Kopien/ml und 2.000 Kopien/ml festgelegt.

Für den PD-L1-Status wurden folgende Grenzwerte definiert:

- Tumorzelle (Tumor Cell, TC) < 1 % vs. TC ≥ 1 %
- TC < 5 % vs. TC ≥ 5 %
- Immunzelle (Immune Cell, IC) < 1 % vs. IC ≥ 1 %
- IC < 5 % vs. IC ≥ 5 %
- TC ≥ 1 % oder IC ≥ 1 % vs. TC < 1 % und IC < 1 %
- TC ≥ 5 % oder IC ≥ 5 % vs. TC < 5 % und IC < 5 %

Im vorliegenden Modul 4 wurde je Merkmal ein Grenzwert ausgewählt, der sich an den üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet orientiert. Alle weiteren Subgruppenanalysen mit allen prädefinierten Grenzwerten sind in Anhang 4-G dokumentiert.

Für PD-L1 wurde der Grenzwert $TC \geq 1\%$ oder $IC \geq 1\%$ vs. $TC < 1\%$ und $IC < 1\%$ gewählt, da bereits eine geringe Expression ($\geq 1\%$) auf eine aktivierte Immunumgebung hinweisen kann, die für die Wirksamkeit von PD-1-Inhibitoren entscheidend ist [47]. Dieser Schwellenwert ist zudem in der Zulassung sowie in internationalen Leitlinien für PD-1-Inhibitoren etabliert.

Für die EBV-Kopienzahl wurde der Grenzwert von 2.000 Kopien/ml berücksichtigt, da 500 Kopien/ml zu niedrig ist und die Population nicht sinnvoll trennt, da nahezu alle Patienten positiv sind. Der Grenzwert von 2.000 Kopien/ml bietet hingegen eine robuste Diskriminierung zwischen niedriger und hoher Tumorlast [48] und ist in der Literatur sowie den Studienprotokollen als prognostisch relevant definiert.

Tabelle 4-54 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
Mortalität						
Gesamtüberleben	•	•	•	•	•	•
Morbidität						
PFS	•	•	•	•	•	•
Vollständiges Ansprechen	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ - C30	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ - H&N35	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ - C30	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ - H&N35	○	○	○	○	○	○
Sicherheit						
Sicherheitsendpunkte	○	○	○	○	○	○

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben).						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Form der Interaktionsterme für den jeweils letzten Datenschnitt je Endpunkt dargestellt. Der letzte Datenschnitt stellt die ausgereiftesten verfügbaren Daten dar und wurde zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte aus Interaktionstests) je Endpunkt aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWS	Krankheitsstadium nach IWS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Datenschnitt: 18.11.2022	0,9722	0,8086	0,2070	0,0104	0,5578	0,1540
Morbidität						
PFS						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0930	0,9560	0,5243	0,3392	0,2247	0,1665
Vollständiges Ansprechen						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4048	0,8326	0,7318	0,5270	0,3661	0,5091
EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)						
<i>EORTC QLQ - C30 – Fatigue – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4683	0,2558	0,8911	0,3182	0,9022	0,6513
<i>EORTC QLQ - C30 – Fatigue – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3209	0,9415	0,6279	0,9967	0,5405	0,7922
<i>EORTC QLQ - C30 – Schmerzen – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,7932	0,1780	0,2565	0,7981	0,9705	0,6047
<i>EORTC QLQ - C30 – Schmerzen – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,5945	0,9230	0,8749	0,1124	0,6188	0,8124
<i>EORTC QLQ - C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,9945	0,0417	0,3317	0,5154	0,6921	0,8914

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
<i>EORTC QLQ - C30 – Übelkeit und Erbrechen – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3279	0,0421	0,7685	0,3315	0,6715	0,3378
<i>EORTC QLQ - C30 – Dyspnoe – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8160	0,8089	0,0909	0,7287	0,6890	0,5154
<i>EORTC QLQ - C30 – Dyspnoe – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8878	0,4707	0,7254	0,5112	0,7770	0,9832
<i>EORTC QLQ - C30 – Schlafstörungen – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0628	0,4831	0,0194	0,0772	0,8143	0,1498
<i>EORTC QLQ - C30 – Schlafstörungen – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4933	0,6726	0,0266	0,2025	0,7166	0,4531
<i>EORTC QLQ - C30 – Appetitverlust – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,9713	0,5207	0,1858	0,1044	0,7840	0,9503
<i>EORTC QLQ - C30 – Appetitverlust – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,5625	0,6756	0,2728	0,4729	0,5791	0,9138
<i>EORTC QLQ - C30 – Verstopfung – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0251	0,9217	0,1742	0,1449	0,1496	0,9616
<i>EORTC QLQ - C30 – Verstopfung – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0200	0,9623	0,8231	0,3525	0,7870	0,4259
<i>EORTC QLQ - C30 – Diarrhö – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0151	0,9140	0,7917	0,5707	0,3977	0,1751
<i>EORTC QLQ - C30 – Diarrhö – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,1021	0,6186	0,7658	0,1756	0,1008	0,9701
<i>EORTC QLQ - C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0729	0,4601	0,5926	0,8500	0,8618	0,5151

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
<i>EORTC QLQ - C30 – Finanzielle Schwierigkeiten – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0262	0,1186	0,9795	0,8287	0,7702	0,6946
EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)						
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Mundtrockenheit (Xerostomie) – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3140	0,9097	0,8731	0,1237	0,2335	0,8742
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Mundtrockenheit (Xerostomie) – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4323	0,9155	0,7037	0,6037	0,8172	0,2151
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gefühlsstörungen – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8857	0,1654	0,0992	0,1065	0,0490	0,7569
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gefühlsstörungen – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,6644	0,3742	0,4461	0,9038	0,3386	0,6771
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Sprachprobleme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3484	0,4675	0,2934	0,5443	0,0998	0,2588
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Sprachprobleme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8346	0,8803	0,0291	0,4425	0,4919	0,3264
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Husten – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,5372	0,5770	0,3052	0,9523	0,3134	0,5770
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Husten – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2771	0,2188	0,7845	0,4054	0,0581	0,9329
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Ernährungssondeneinsatz – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2181	0,4133	0,4179	0,7496	0,8802	0,8463
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Ernährungssondeneinsatz – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Krankheitsgefühl – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3446	0,1909	0,1838	0,4767	0,3435	0,8718
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Krankheitsgefühl – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4522	0,0666	0,6080	0,8629	0,4171	0,5464
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Nahrungsergänzungsmittelaufnahme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2738	0,9013	0,7973	0,3594	0,3839	0,4025
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Nahrungsergänzungsmittelaufnahme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0922	0,5745	0,4009	0,7318	0,6940	0,6126
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme beim Mundöffnen (Trismus) – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8581	0,8222	0,0094	0,9257	0,9017	0,5341
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme beim Mundöffnen (Trismus) – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,6196	0,1908	0,5285	0,8777	0,6062	0,9813
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzmittelaufnahme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0086	0,6596	0,5056	0,1488	0,0118	0,5639
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzmittelaufnahme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,6509	0,6273	0,4495	0,1456	0,5598	0,3863
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzen – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8020	0,8285	0,8814	0,8687	0,1825	0,7280
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzen – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3660	0,8507	0,1798	0,4146	0,2289	0,7551
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Klebriger Speichel – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,5737	0,1234	0,2467	0,3108	0,9002	0,1647
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Klebriger Speichel – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8298	0,0281	0,9651	0,6076	0,0572	0,1037

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schluckprobleme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2997	0,5936	0,0168	0,4074	0,4013	0,0632
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Schluckprobleme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0099	0,4550	0,7304	0,9970	0,9200	0,7984
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Zahnprobleme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3714	0,9765	0,6799	0,9156	0,2086	0,5758
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Zahnprobleme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3557	0,4193	0,7269	0,3413	0,1945	0,6694
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtszunahme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,9932	0,7911	0,2468	0,2551	0,7848	0,7499
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtszunahme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,1472	0,7489	0,0310	0,1965	0,5093	0,5619
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtsabnahme – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3790	0,5347	0,3911	0,7854	0,2873	0,3174
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtsabnahme – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3123	0,8768	0,6102	0,6399	0,8155	0,7691
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen und Skala für den globalen Gesundheitsstatus)						
<i>EORTC QLQ - C30 – Globaler Gesundheitsstatus – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8142	0,4345	0,7451	0,5322	0,8863	0,9034
<i>EORTC QLQ - C30 – Globaler Gesundheitsstatus – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8045	0,2976	0,2590	0,4227	0,3228	0,2707
<i>EORTC QLQ - C30 – Physische Funktion – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,9894	0,7212	0,0689	0,1455	0,5802	0,0622

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
<i>EORTC QLQ - C30 – Physische Funktion – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,3717	0,8528	0,3541	0,2985	0,1245	0,3010
<i>EORTC QLQ - C30 – Emotionale Funktion – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4797	0,0043	0,2797	0,0760	0,8464	0,5444
<i>EORTC QLQ - C30 – Emotionale Funktion – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,8049	0,0674	0,9567	0,1320	0,4621	0,3259
<i>EORTC QLQ - C30 – Rollenfunktion – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,1852	0,7173	0,2667	0,9222	0,4151	0,5833
<i>EORTC QLQ - C30 – Rollenfunktion – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2517	0,0727	0,5911	0,8431	0,9809	0,6812
<i>EORTC QLQ - C30 – Kognitive Funktion – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,6331	0,0029	0,0236	0,2541	0,2823	0,9334
<i>EORTC QLQ - C30 – Kognitive Funktion – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,9979	0,1292	0,5304	0,4028	0,3127	0,9605
<i>EORTC QLQ - C30 – Soziale Funktion – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,1802	0,6253	0,9364	0,3118	0,0259	0,3923
<i>EORTC QLQ - C30 – Soziale Funktion – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0574	0,7020	0,7305	0,6482	0,5115	0,3986
EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen)						
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme in der Öffentlichkeit zu essen – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2842	0,6925	0,7948	0,2230	0,5795	0,9407
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme in der Öffentlichkeit zu essen – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4689	0,4019	0,6576	0,3685	0,8992	0,6194

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme mit Sozialkontakten – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,2363	0,4035	0,0372	0,8377	0,4725	0,8116
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Probleme mit Sozialkontakten – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,4036	0,9563	0,5349	0,6824	0,1989	0,6192
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Verminderte Sexualität – Erste Verschlechterung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,0660	0,8790	0,0484	0,4369	0,8116	0,5493
<i>EORTC QLQ - H&N35 – Verminderte Sexualität – Erste Verbesserung</i>						
Datenschnitt: 08.06.2021	0,6533	0,5542	0,1336	0,8365	0,3749	0,3842
Sicherheit						
Jegliche UE						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,9459	0,0271	0,7873	0,7281	0,0858	0,0524
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,6569	0,8316	0,6115	0,1176	0,0830	0,9757
SUE						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,5821	0,8096	0,5415	0,7070	0,6946	0,2770
UE, die zum Therapieabbruch führten						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,5574	0,5949	0,3984	0,7579	0,3367	0,2818
Jegliche UE nach SOC/PT – Endokrine Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,8346	0,7556	0,2354	0,4092	0,4547	0,6478
Jegliche UE nach SOC/PT – Endokrine Erkrankungen: Hypothyreose						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,8016	0,9940	0,2978	0,2594	0,6805	0,5525
Jegliche UE nach SOC/PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,6011	0,1364	0,0267	0,2025	0,6372	0,8447

	Alter	Geschlecht	ECOG-PS nach IWRS	Krankheitsstadium nach IWRS	EBV-Kopienzahl	PD-L1-Status zu Baseline
Jegliche UE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,6847	0,7279	0,8285	0,7011	0,7029	0,2154
Jegliche UE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,3815	0,8945	0,2163	0,0076	0,3759	0,7802
Jegliche UE nach SOC/PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokalzämie						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,9392	0,9922	0,9354	0,8983	0,4659	0,9996
Jegliche UE nach SOC/PT – Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Pruritus						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,7886	0,6999	0,3581	0,7083	0,1956	0,1846
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,8824	0,6597	0,4425	0,0967	0,8025	0,9264
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,9823	0,9924	0,5987	0,0340	0,5782	0,9922
SUE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie						
Datenschnitt: 08.05.2022	0,9704	0,9920	0,1075	0,0075	0,8009	0,9919
Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); k.A.: Keine Angabe; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert.

Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden insgesamt 810 Interaktionstests durchgeführt (1 Mortalitätsendpunkt, 48 Morbiditätsendpunkte, 20 Lebensqualitätsendpunkte, 66 Sicherheitsendpunkte, davon 4 Gesamtraten und 62 nach SOC/PT, jeweils für 6 Subgruppen). Bei einem Signifikanzniveau von 5 % wären unter der Nullhypothese, also bei Abwesenheit echter Subgruppenunterschiede, statistisch etwa 41 signifikante Ergebnisse allein durch Zufall zu erwarten. Tatsächlich wurden nur 29 signifikante Interaktionen beobachtet, was deutlich unterhalb der erwarteten Zufallsrate liegt.

Darüber hinaus traten die beobachteten Effektmodifikationen nicht konsistent innerhalb einzelner Subgruppenmerkmale auf, sondern verteilten sich uneinheitlich über verschiedene Merkmale (Alter, Geschlecht, ECOG-PS nach CRF, Krankheitsstadium nach CRF und EBV-Kopienzahl), Nutzendimensionen und Endpunkte (Mortalität: Gesamtüberleben; Morbidität: Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 und des EORTC QLQ - H&N35; Lebensqualität: Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ - C30 und Funktionsskala des EORTC QLQ - H&N35; Sicherheit: Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades und UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT: PT Übelkeit). Es konnte somit kein konstanter Effektmodifikator identifiziert werden, der über mehrere Endpunkte hinweg eine systematische Wirkung zeigt.

Diese Befunde sprechen dafür, dass die beobachteten Interaktionen keine medizinisch relevante Effektmodifikation darstellen und vielmehr im Rahmen zufälliger Variation liegen. Insgesamt stützen die Ergebnisse die Aussage, dass kein relevanter Unterschied in der Wirkung von Toripalimab gegenüber Placebo in spezifischen Subgruppen erkennbar ist.

Im Folgenden erfolgt eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse aller Subgruppenanalysen, bei denen ein statistisch signifikanter Interaktionsterm ($p < 0,05$) beobachtet wurde.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Mortalität – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

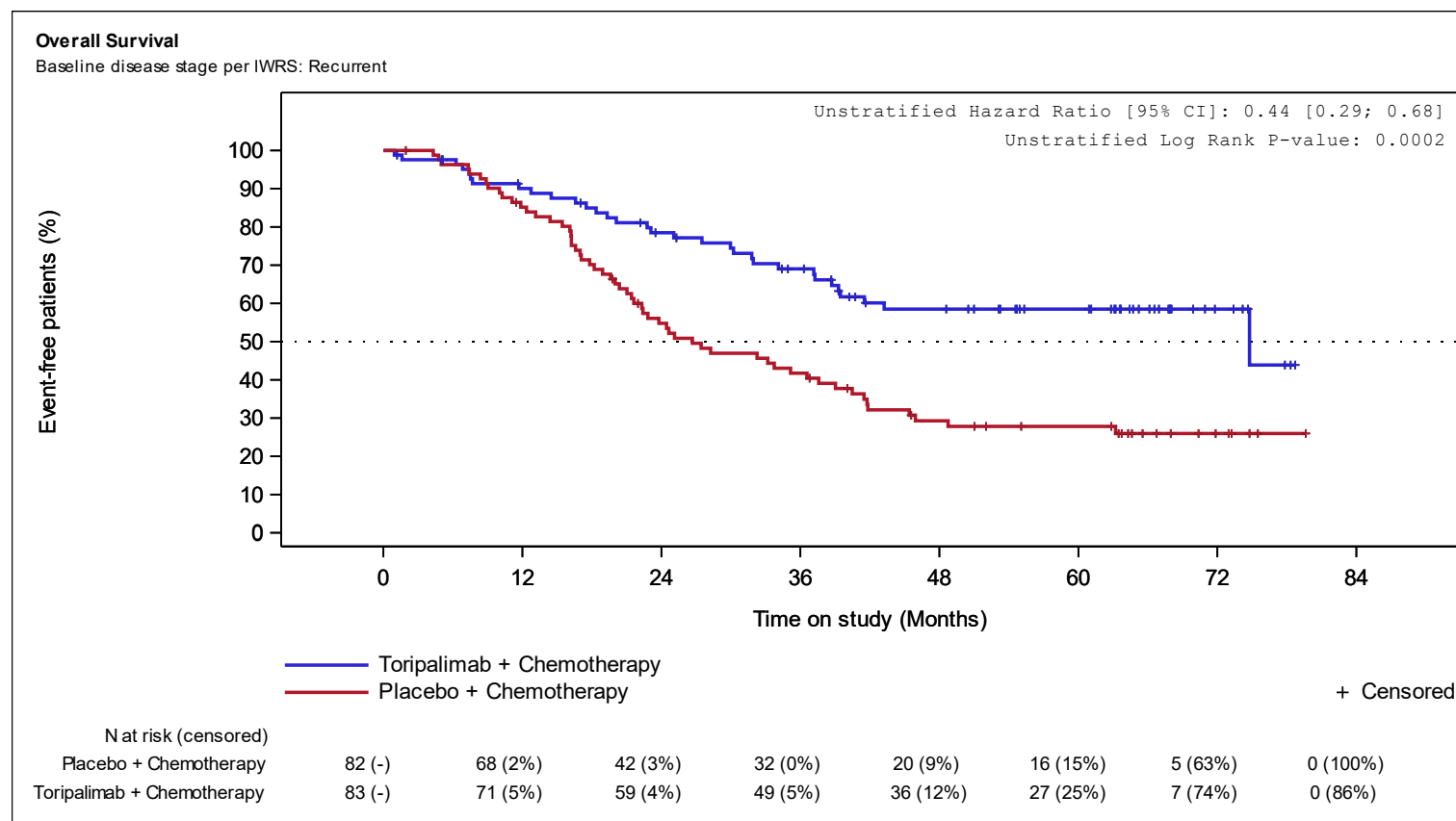
	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Gesamtüberleben; Subgruppe: Krankheitsstadium nach IWRS							
Datenschnitt: 24.06.2025							
Rezidivierend	32/83 (38,6)	74,78 [39,46; n.b.]	57/82 (69,5)	26,68 [21,42; 37.59]	0,44 [0,29; 0,68]	0,0002	0,0067
Metastasiert	36/63 (57,1)	47.44 [31,93; 71,20]	31/61 (50,8)	46,78 [30,29; n.b.]	1,04 [0,64; 1,68]	0,8853	
Datenschnitt: 18.11.2022							
Rezidivierend	28/83 (33,7)	n.b. [41,53; n.b.]	51/82 (62,2)	27,43 [21,42; 39,03]	0,45 [0,28; 0,71]	0,0004	0,0104
Metastasiert	29/63 (46,0)	n.b. [31,93; n.b.]	25/61 (41,0)	44,19 [30,29; n.b.]	1,09 [0,64; 1,86]	0,7481	
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet. e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet. f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstadium nach IWRS“.

In der Subgruppe „rezidivierend“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „metastasiert“ war der Effekt nicht statistisch signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

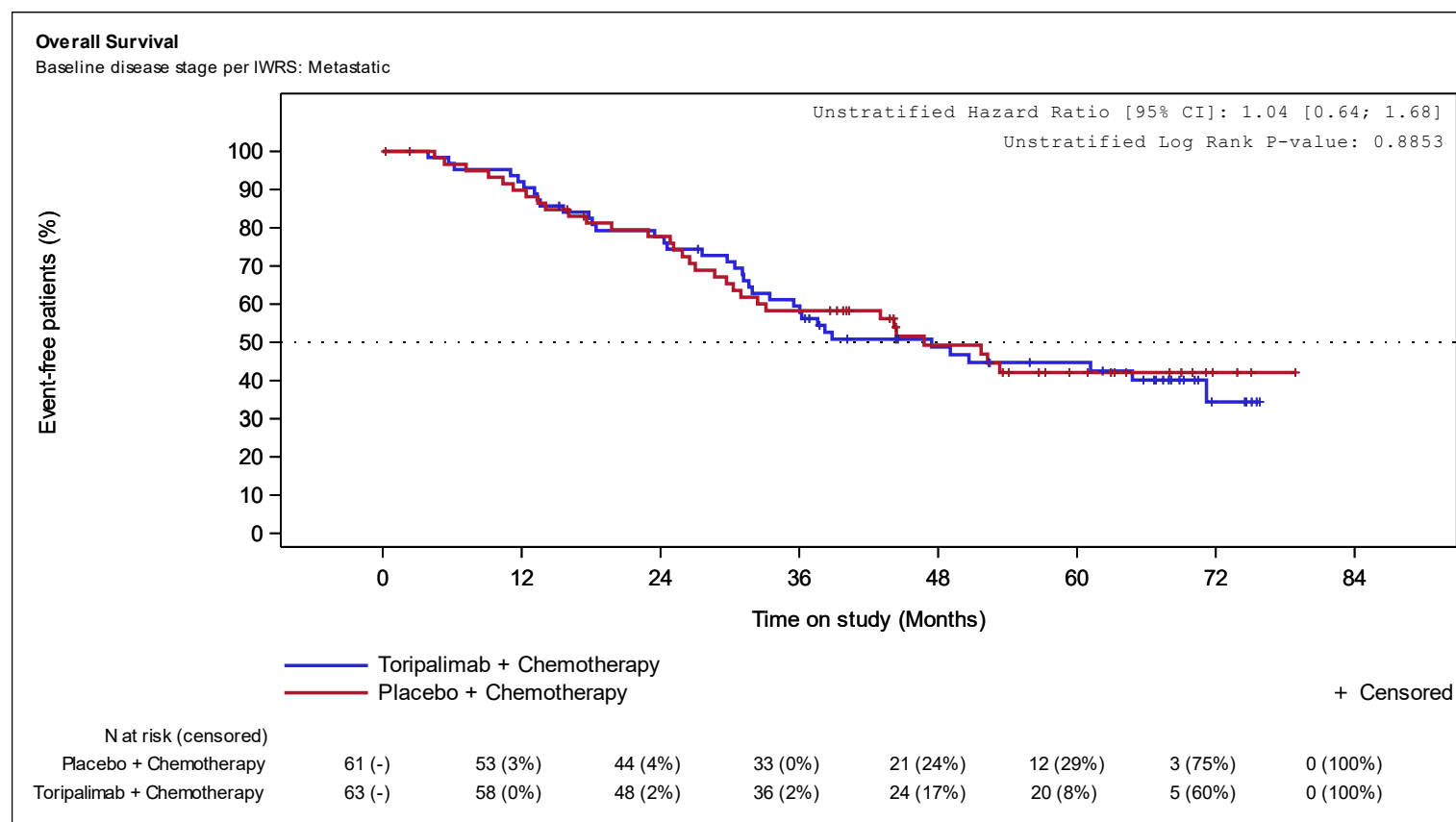
In der Subgruppe „rezidivierend“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „metastasiert“ war der Effekt nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

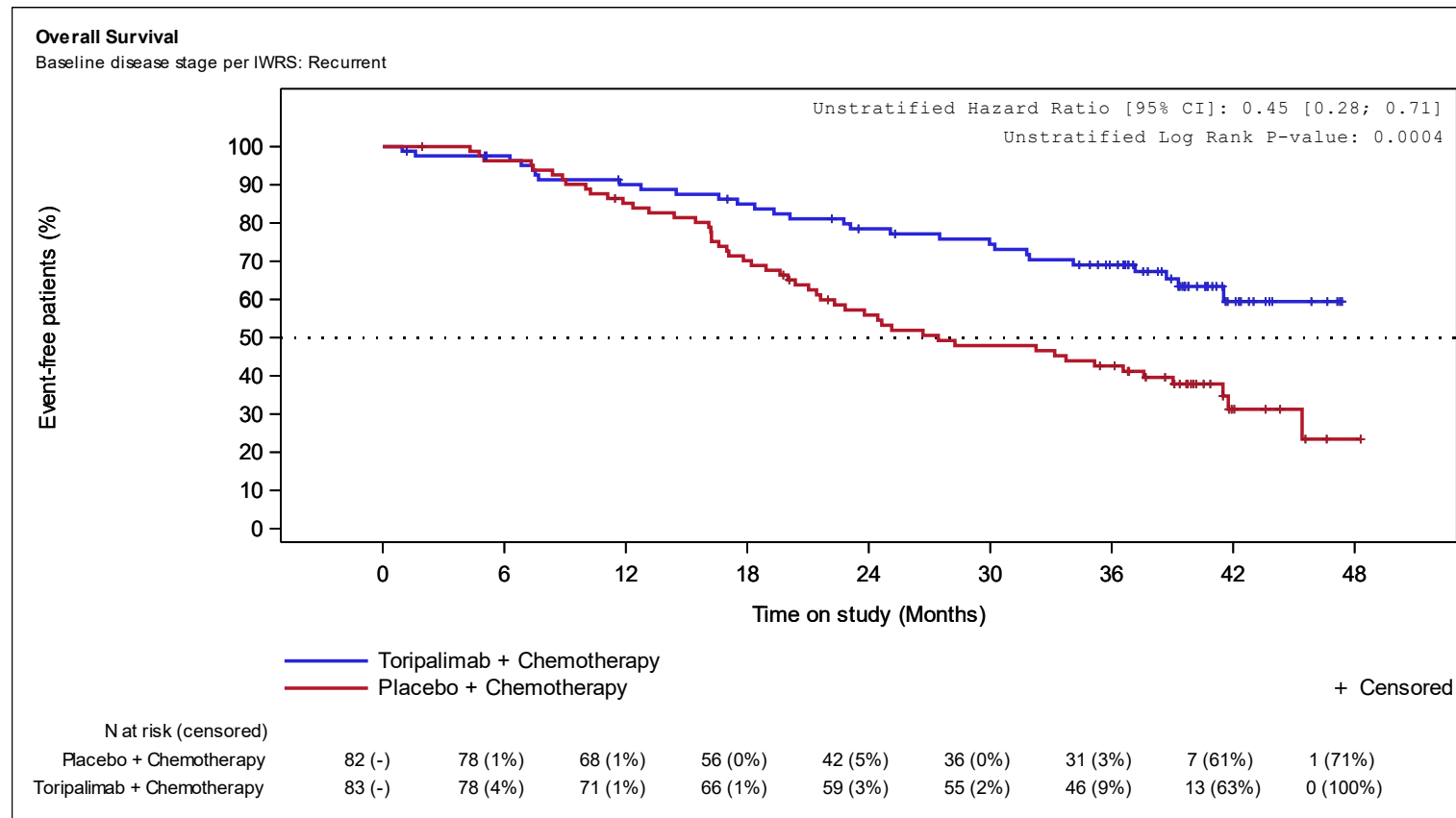
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 24.06.2025



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

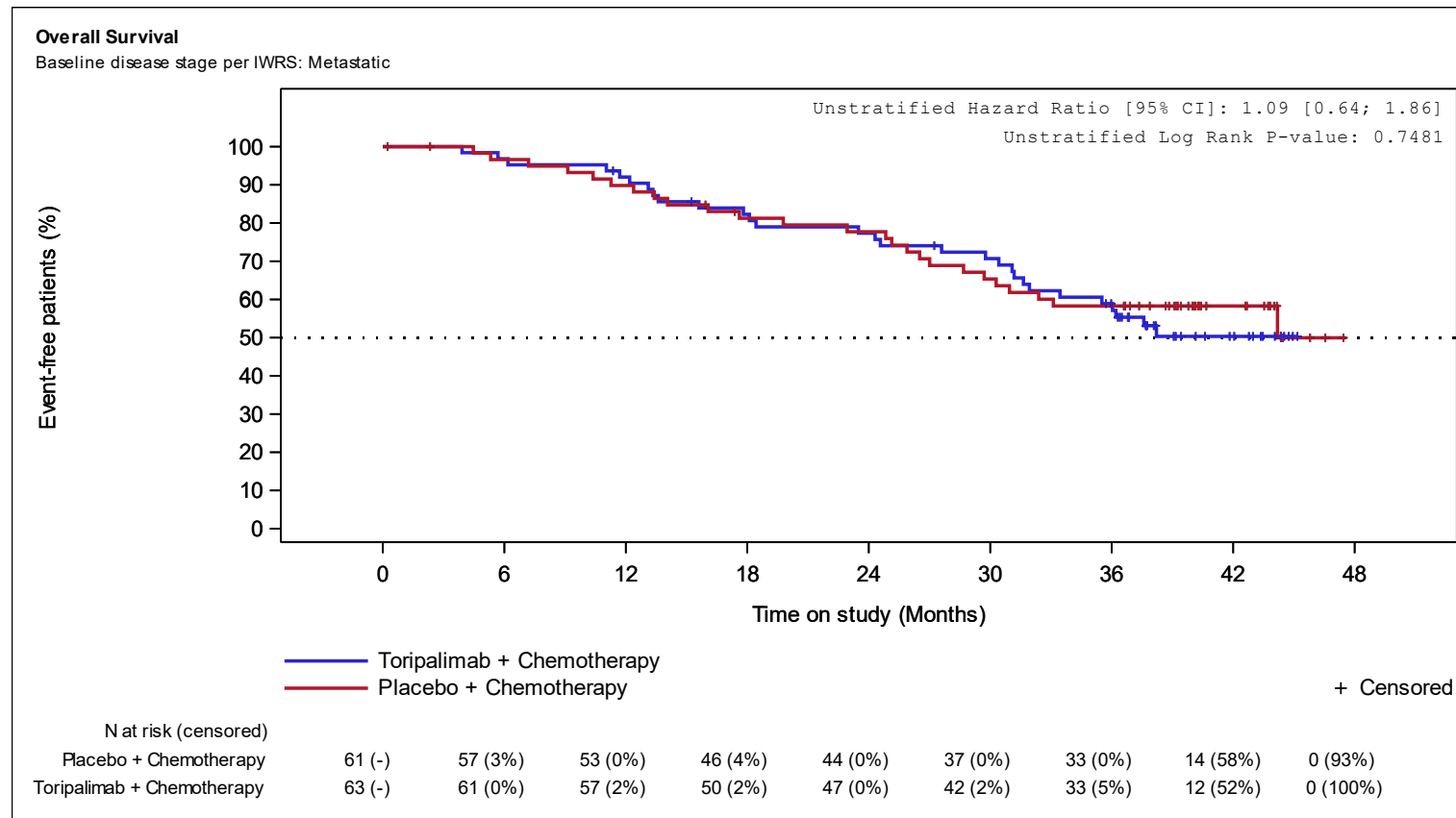
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 24.06.2025



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 18.11.2022



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 18.11.2022

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zu Morbidität – RCT

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Übelkeit und Erbrechen aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

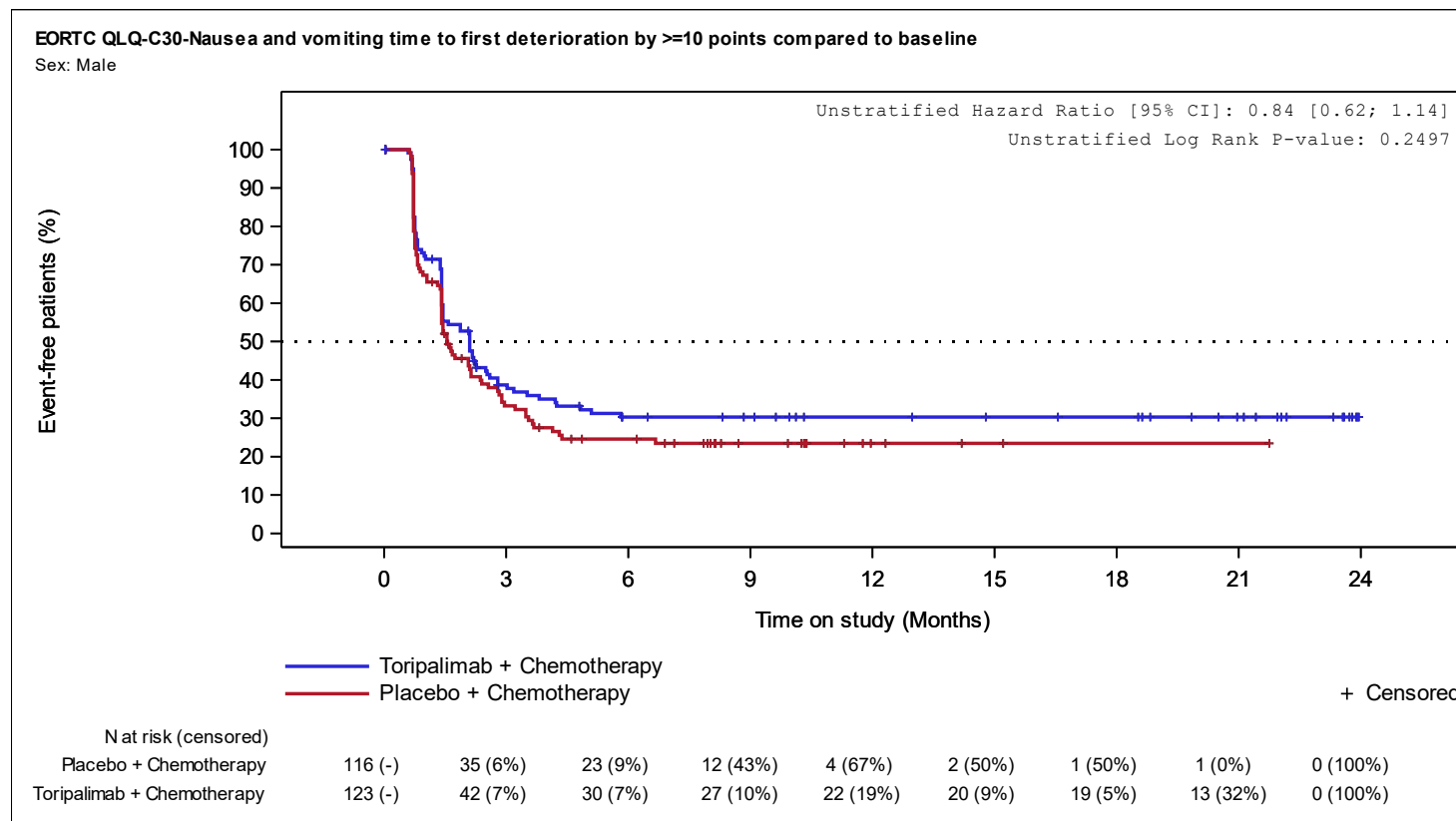
	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Geschlecht							
Männer	81/123 (65,9)	2,10 [1,45; 2,60]	84/116 (72,4)	1,54 [1,41; 2,14]	0,84 [0,62; 1,14]	0,2497	0,0417
Frauen	18/22 (81,8)	0,76 [0,72; 2,10]	16/27 (59,3)	1,86 [1,22; n.b.]	1,80 [0,92; 3,55]	0,1061	
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Geschlecht							
Männer	32/123 (26,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	23/116 (19,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,46 [0,85; 2,49]	0,1719	0,0421
Frauen	6/22 (27,3)	n.b. [5,49; n.b.]	12/27 (44,4)	7,10 [2,07; n.b.]	0,41 [0,16; 1,11]	0,0713	

Datenschnitt: 08.06.2021
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.
EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Übelkeit und Erbrechen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmofifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ in den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

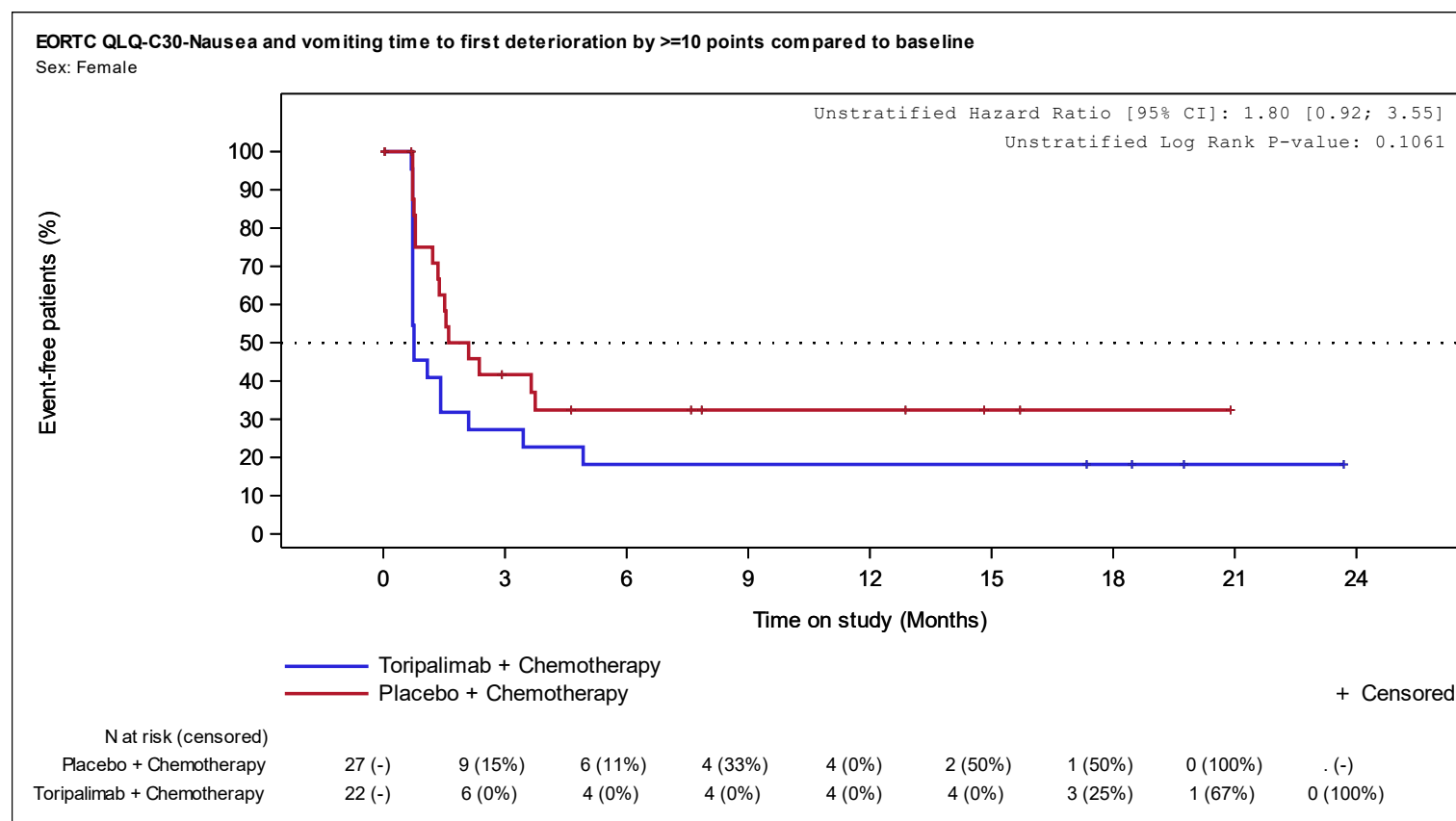
In beiden Operationalisierungen war der Effekt in der Subgruppe „Männer“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Frauen“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenfalls nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

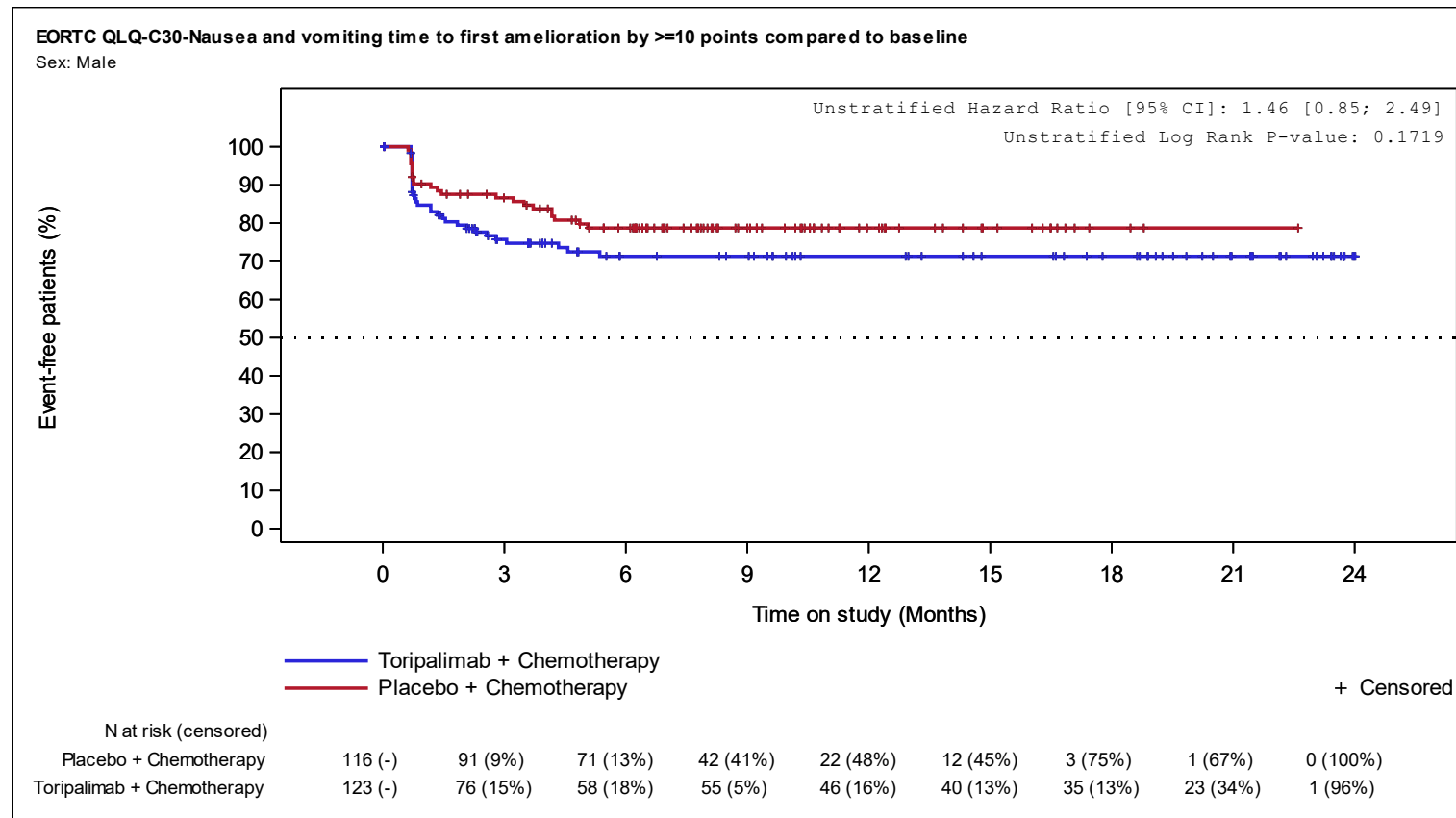
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

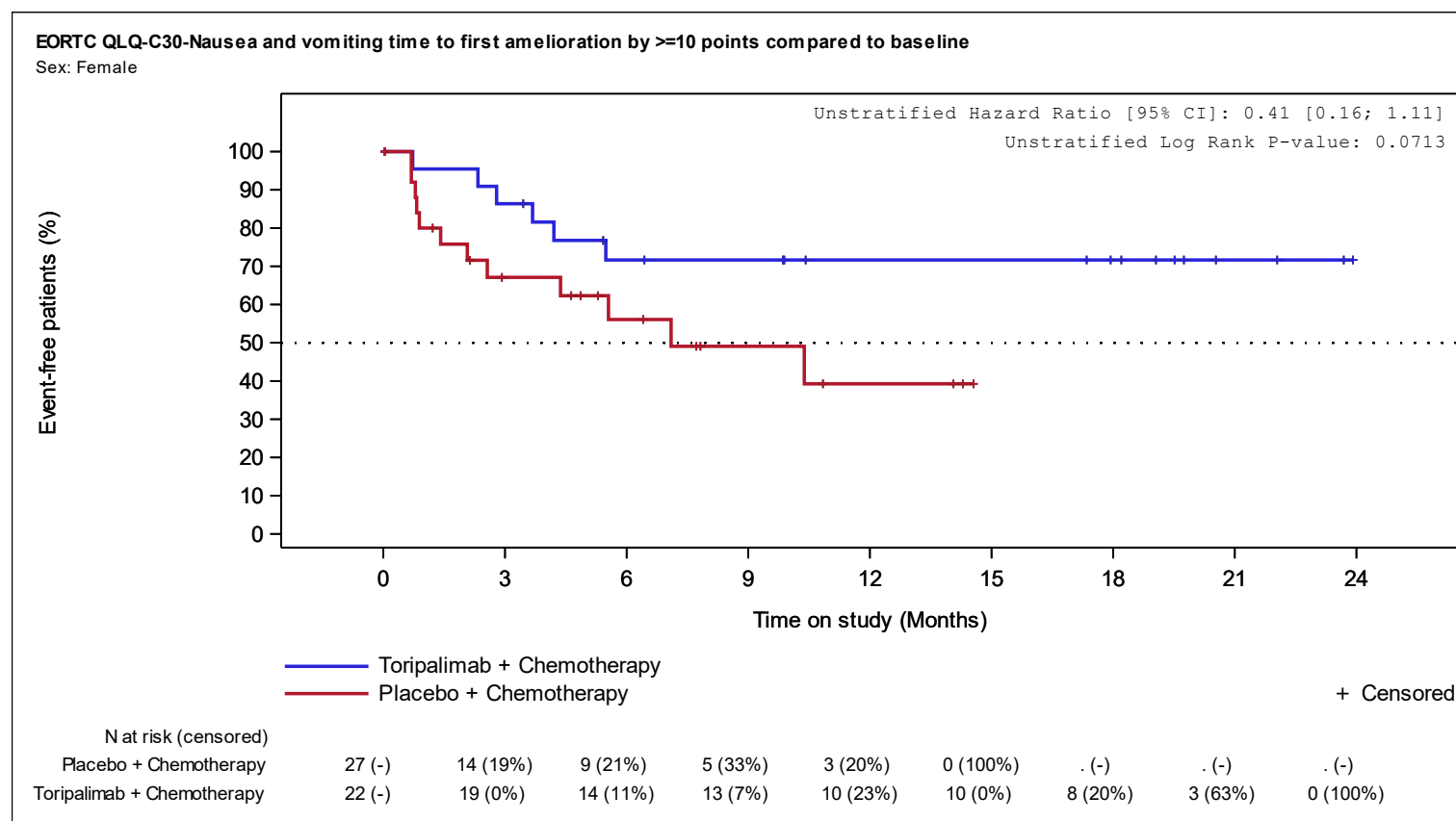
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Übelkeit und Erbrechen (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

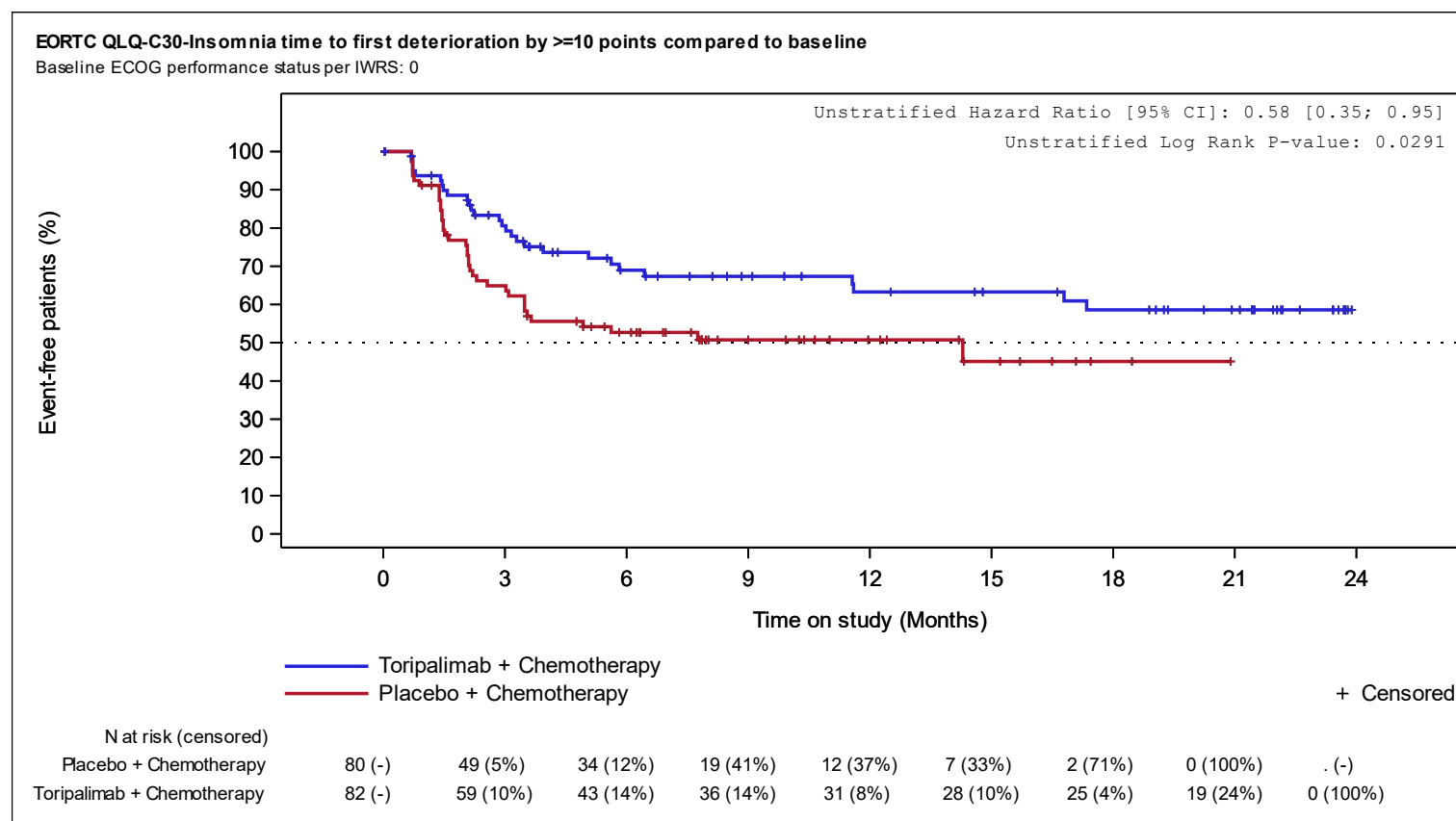
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Schlafstörungen – Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Schlafstörungen; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	28/82 (34,1)	n.b. [16,79; n.b.]	38/80 (47,5)	14,29 [3,48; n.b.]	0,58 [0,35; 0,95]	0,0291	0,0194
1	31/63 (49,2)	9,63 [2,76; n.b.]	21/63 (33,3)	n.b. [5,36; n.b.]	1,42 [0,81; 2,48]	0,2277	
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - C30 – Schlafstörungen; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	40/82 (48,8)	6,31 [2,83; n.b.]	34/80 (42,5)	n.b. [4,70; n.b.]	1,33 [0,84; 2,10]	0,2402	0,0266
1	25/63 (39,7)	n.b. [3,45; n.b.]	35/63 (55,6)	3,09 [1,61; n.b.]	0,61 [0,36; 1,02]	0,0517	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Schlafstörungen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

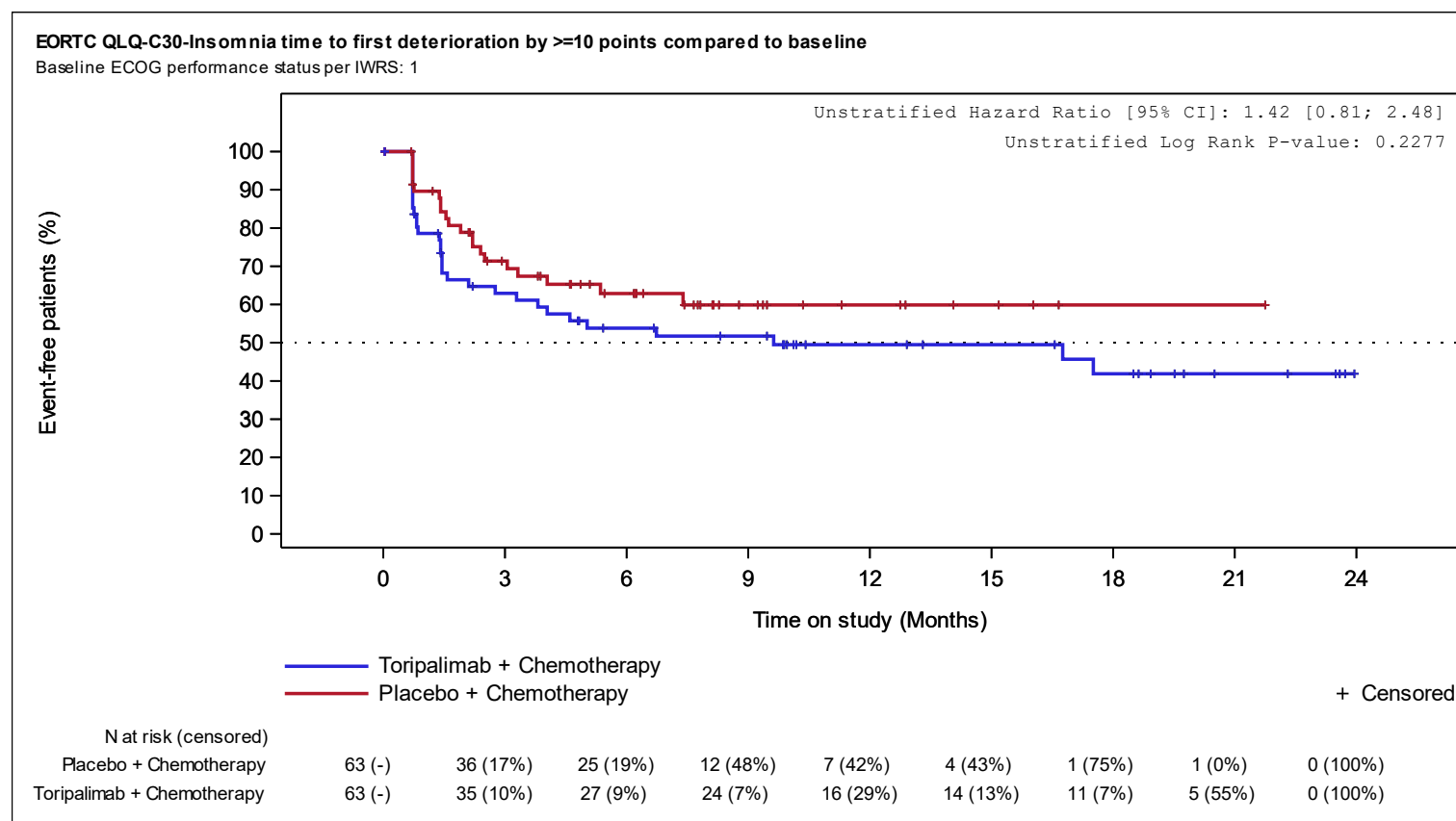
In der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ war der Effekt in der Subgruppe „0“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

In der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ war der Effekt in der Subgruppe „0“ nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenso nicht statistisch signifikant.



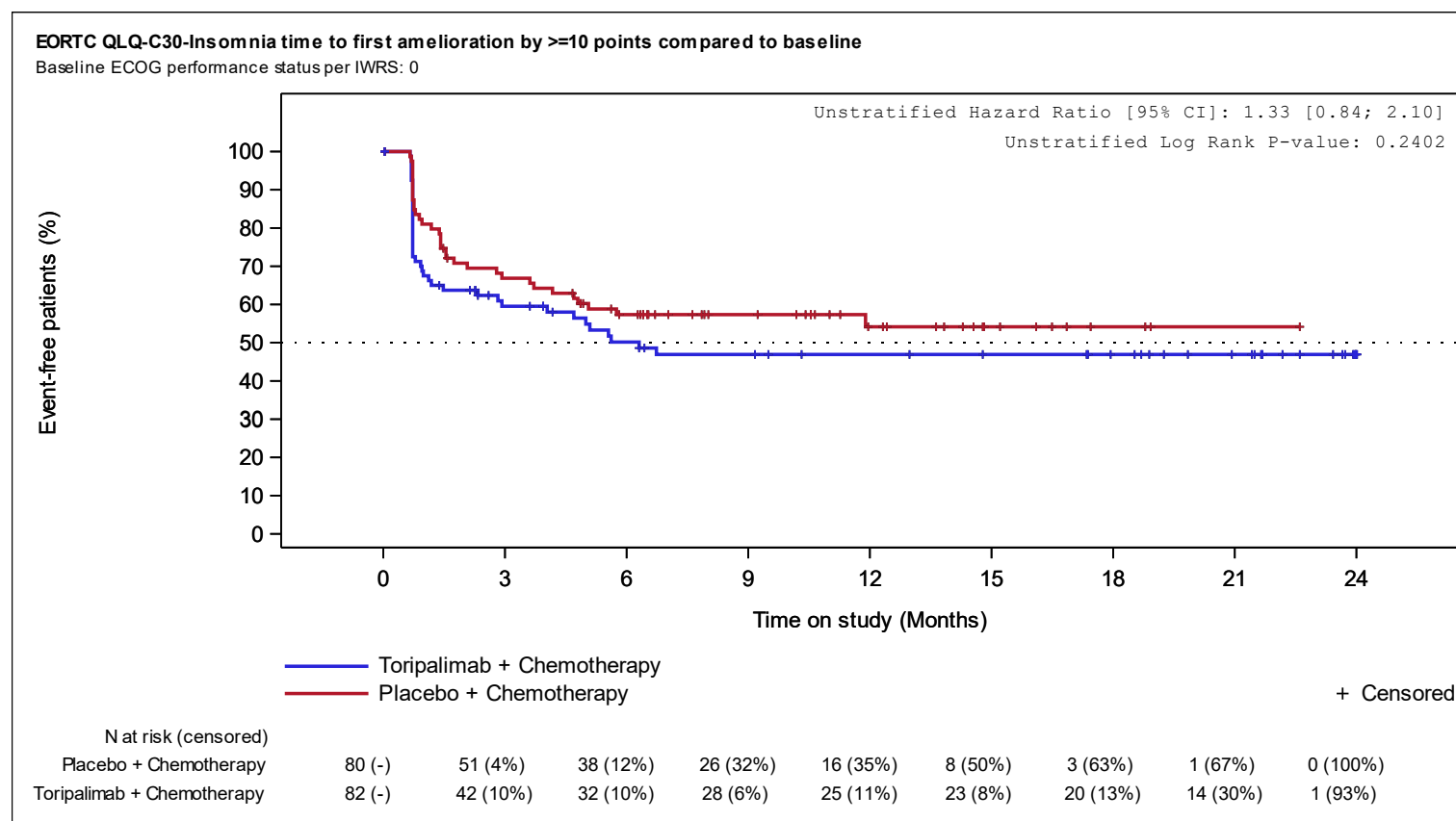
The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



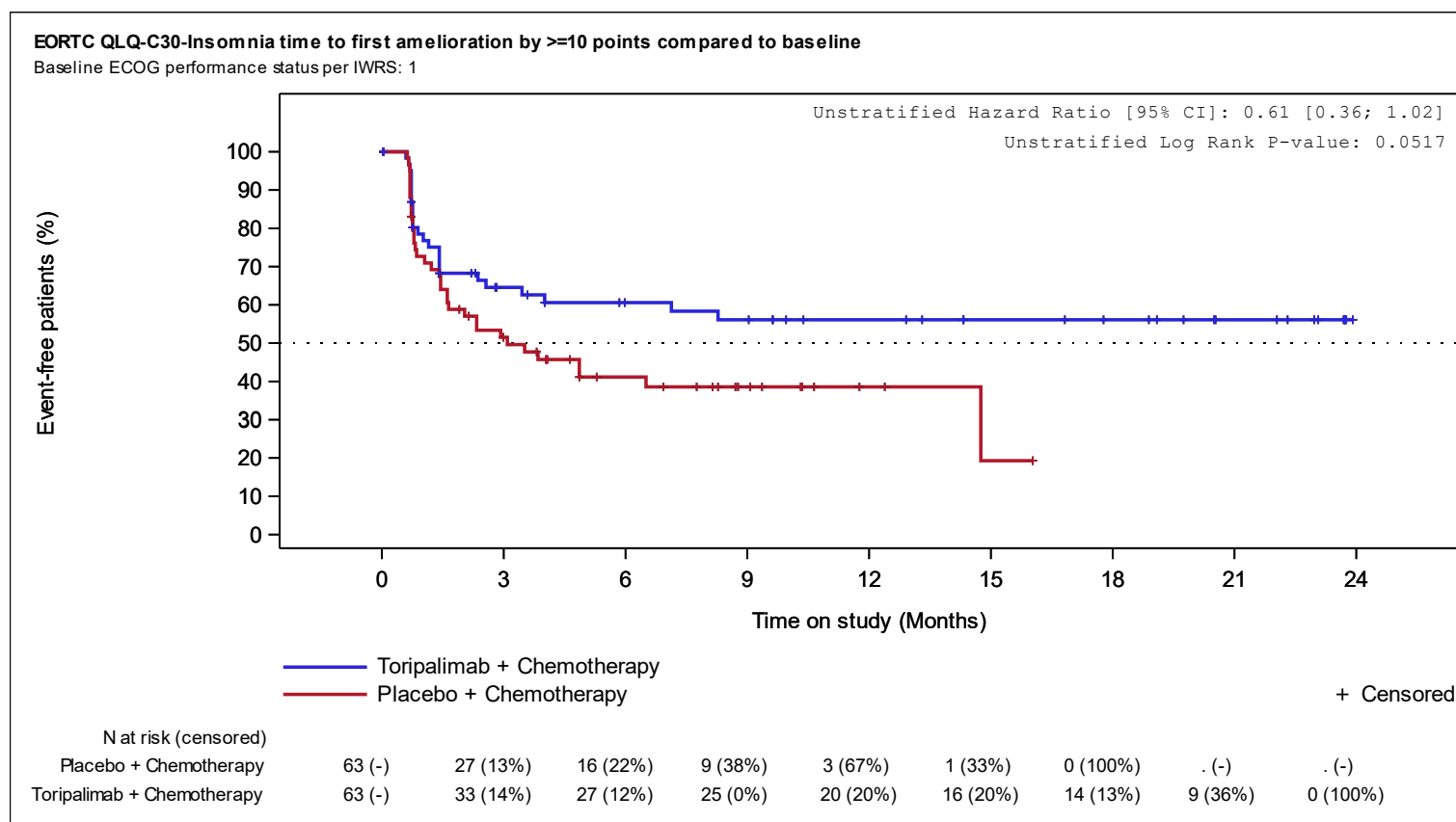
The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schlafstörungen (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.202

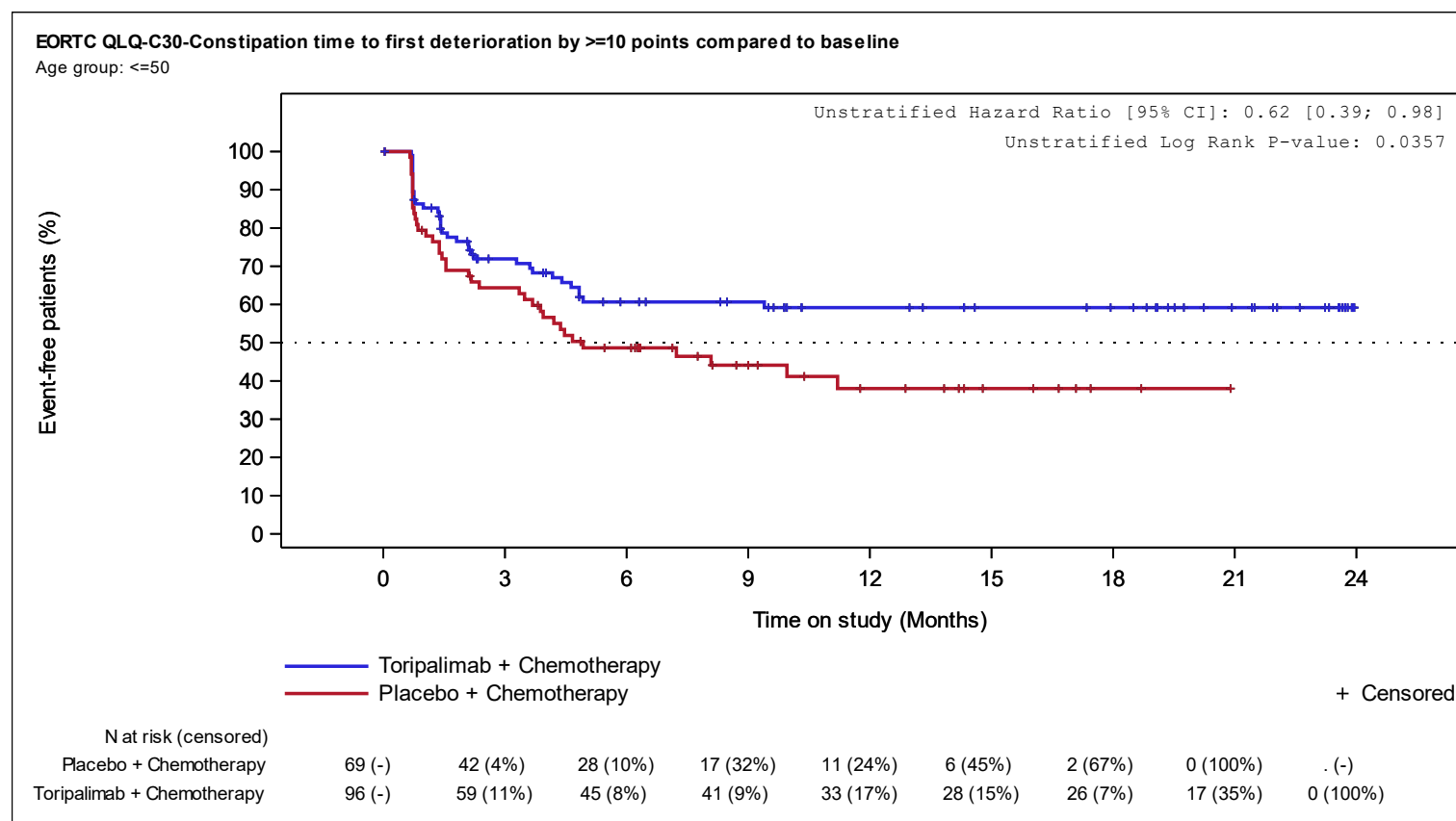
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Verstopfung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Verstopfung; Subgruppe: Alter							
≤ 50 Jahre	36/96 (37,5)	n.b. [4,93; n.b.]	38/69 (55,1)	4,93 [3,48; n.b.]	0,62 [0,39; 0,98]	0,0357	0,0251
> 50 Jahre	24/49 (49,0)	4,40 [2,10; n.b.]	27/74 (36,5)	n.b. [4,21; n.b.]	1,43 [0,82; 2,47]	0,2044	
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - C30 – Verstopfung; Subgruppe: Alter							
≤ 50 Jahre	26/96 (27,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	13/69 (18,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,57 [0,81; 3,05]	0,1831	0,0200
> 50 Jahre	12/49 (24,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	31/74 (41,9)	n.b. [3,15; n.b.]	0,51 [0,26; 1,00]	0,0469	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-Ki wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Verstopfung zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ in den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ und „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

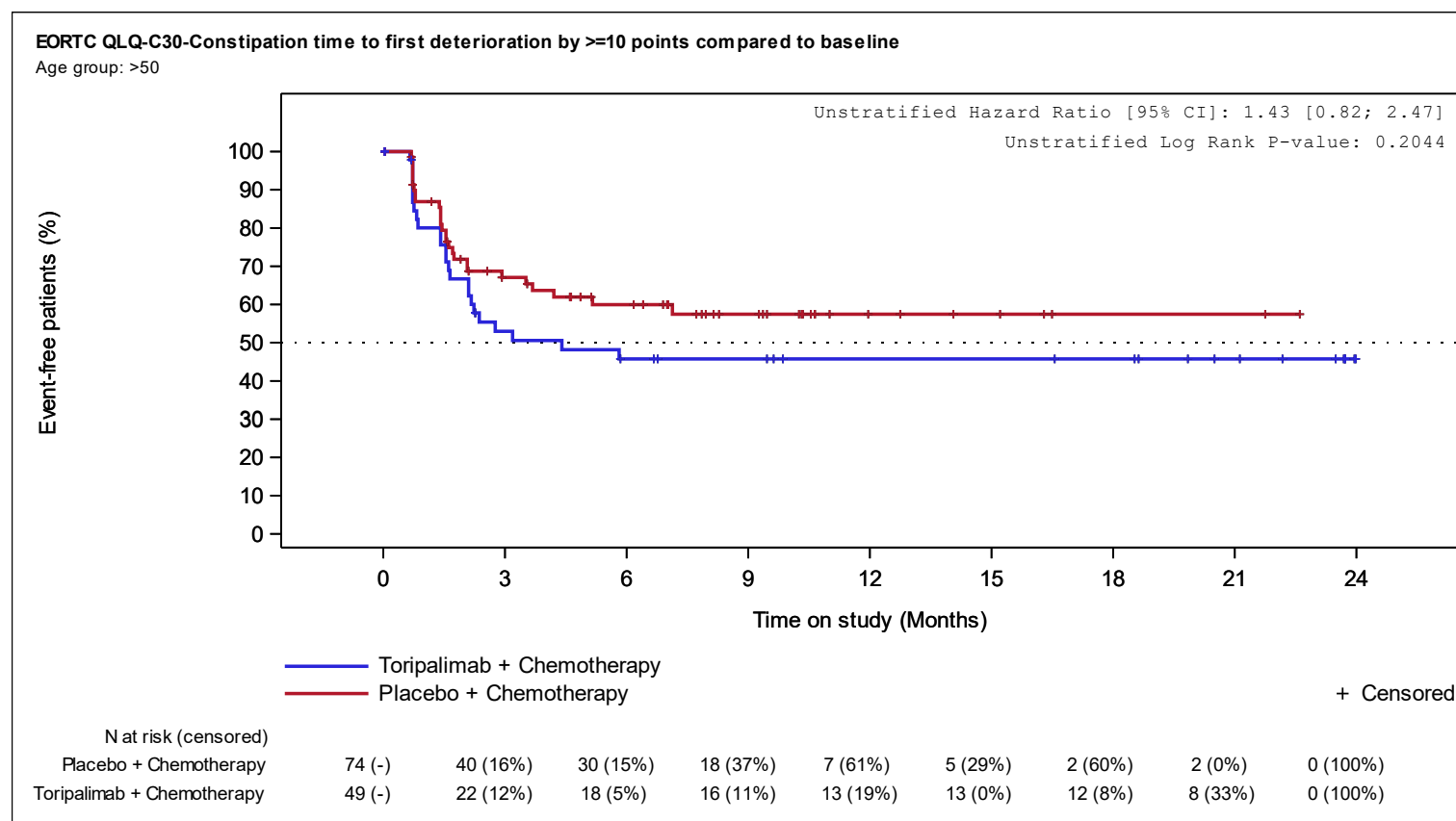
In der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ war der Effekt in der Subgruppe „ ≤ 50 Jahre“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „ > 50 Jahre“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

In der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ war der Effekt in der Subgruppe „ ≤ 50 Jahre“ nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „ > 50 Jahre“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant.



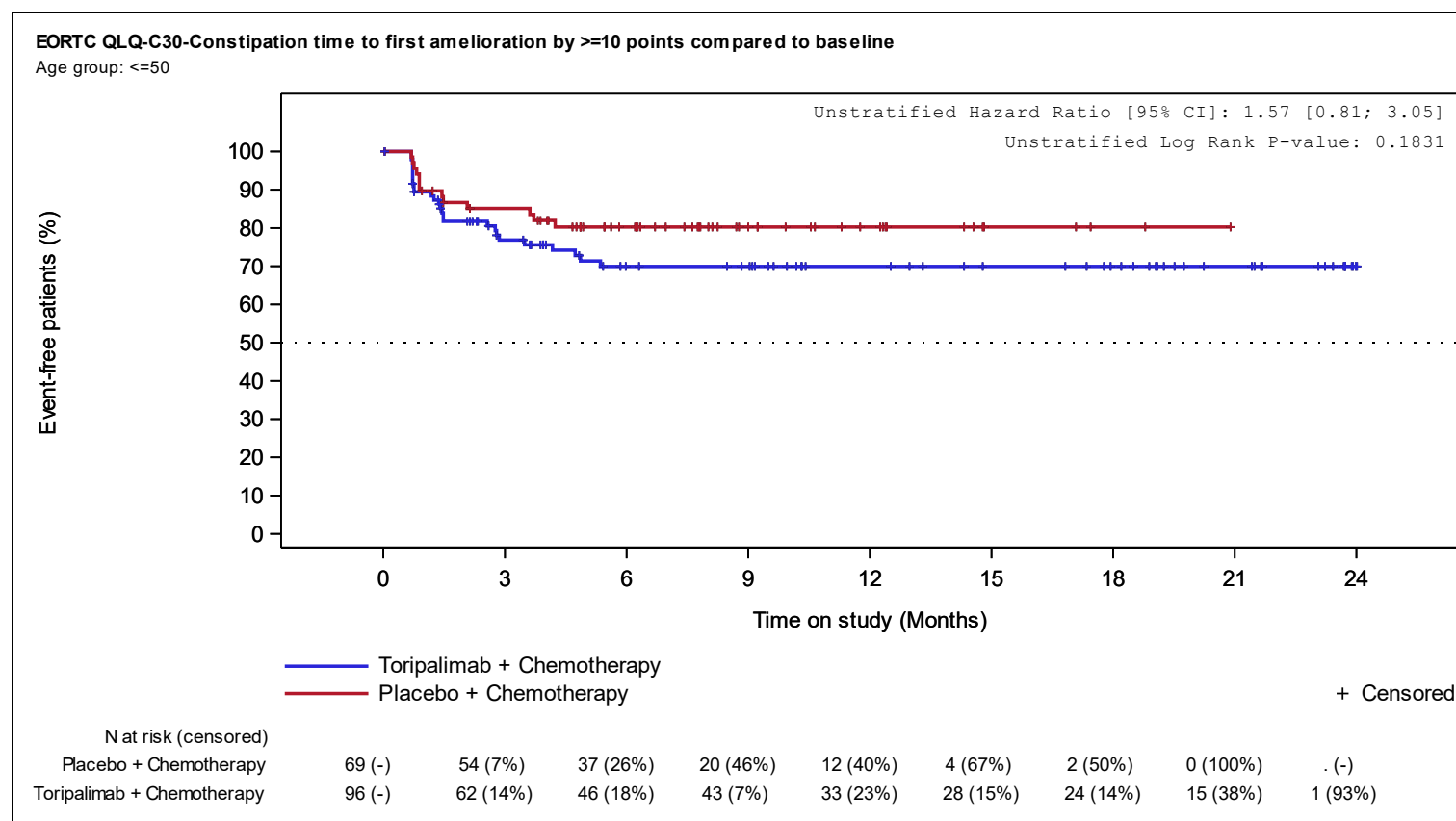
The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

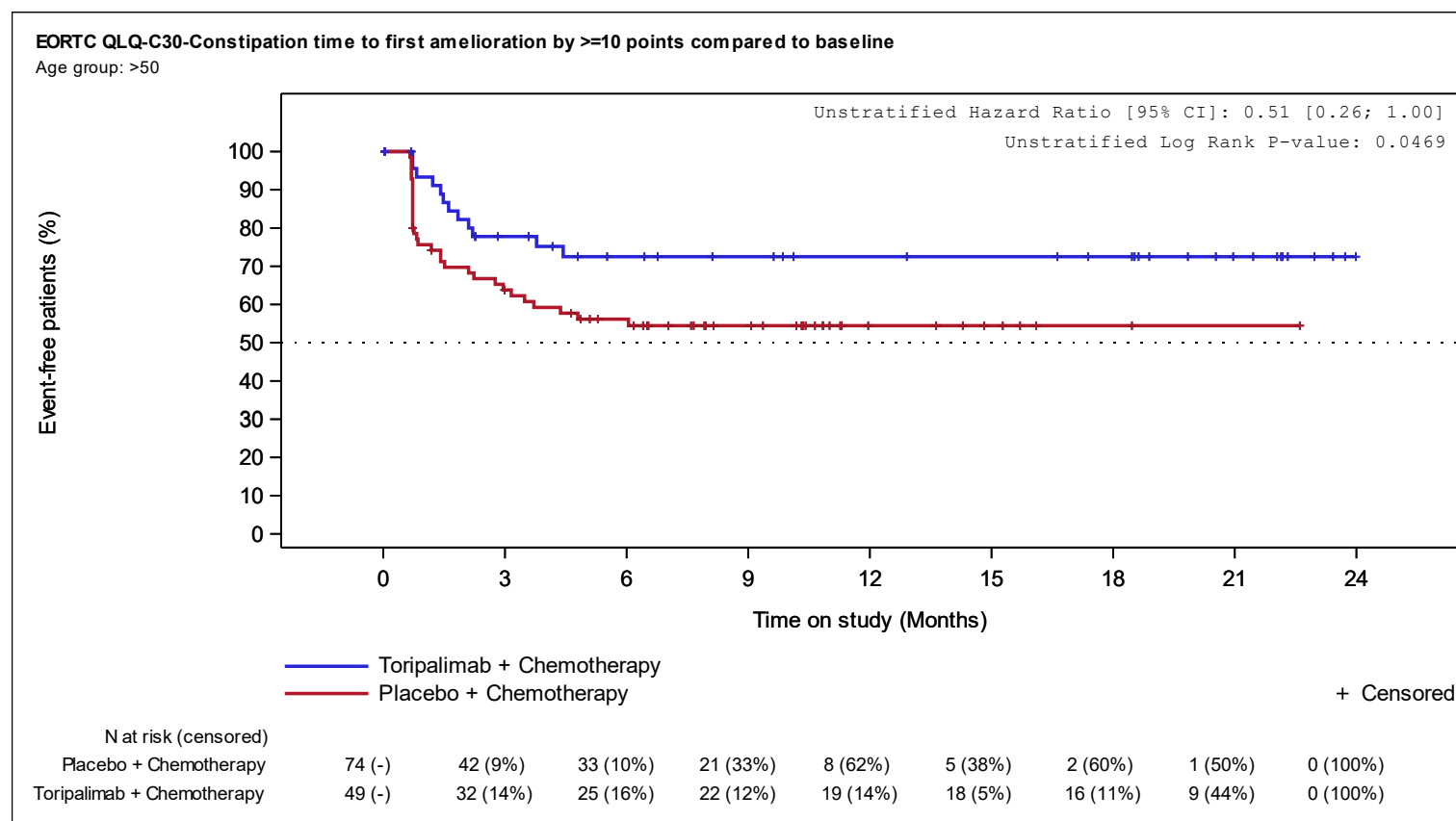
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Verstopfung (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

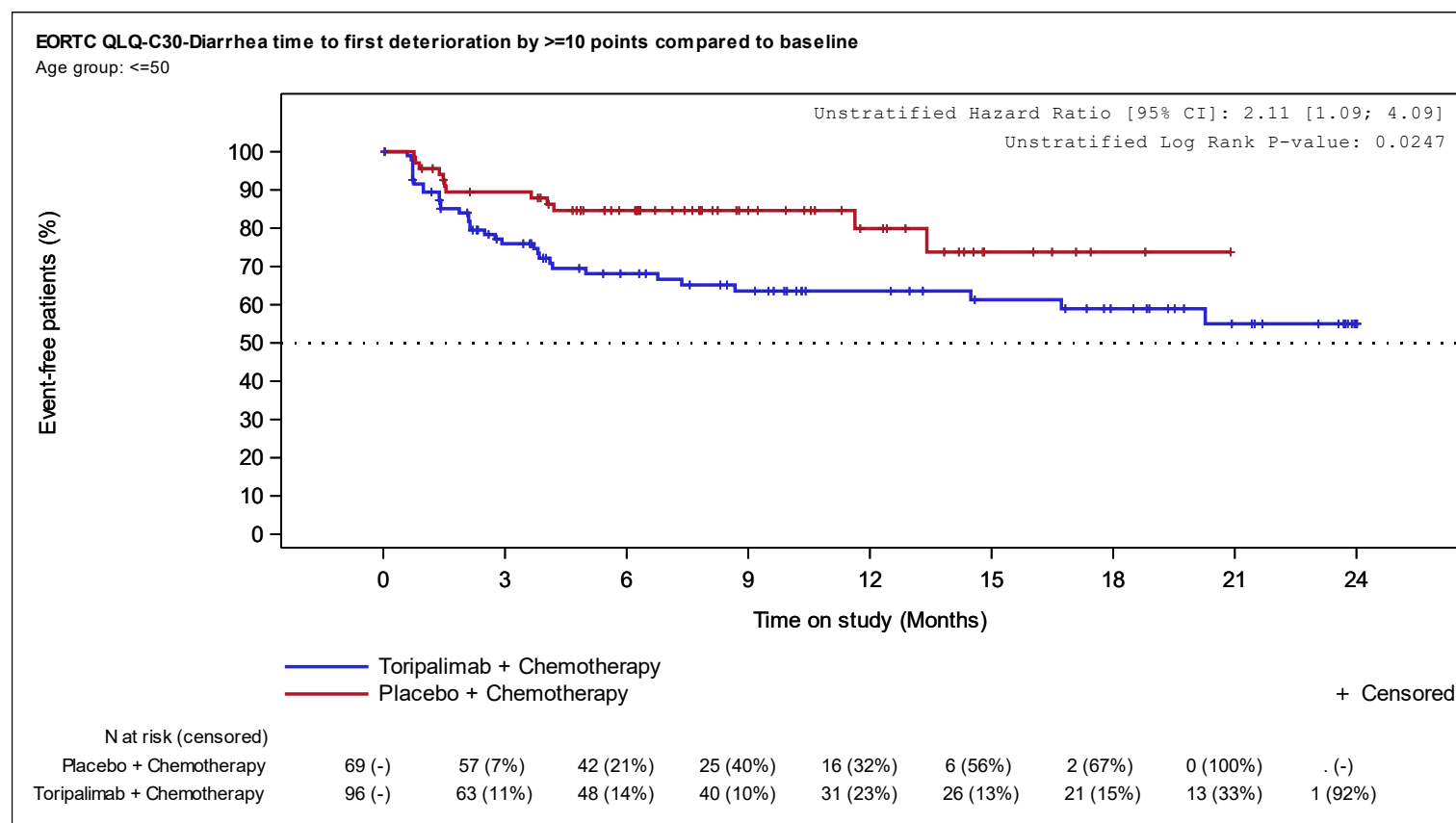
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Diarrhö aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Diarrhö; Subgruppe: Alter							
≤ 50 Jahre	34/96 (35,4)	n.b. [14,49; n.b.]	12/69 (17,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,11 [1,09; 4,09]	0,0247	0,0151
> 50 Jahre	14/49 (28,6)	n.b. [16,66; n.b.]	25/74 (33,8)	n.b. [11,99; n.b.]	0,65 [0,33; 1,27]	0,2017	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

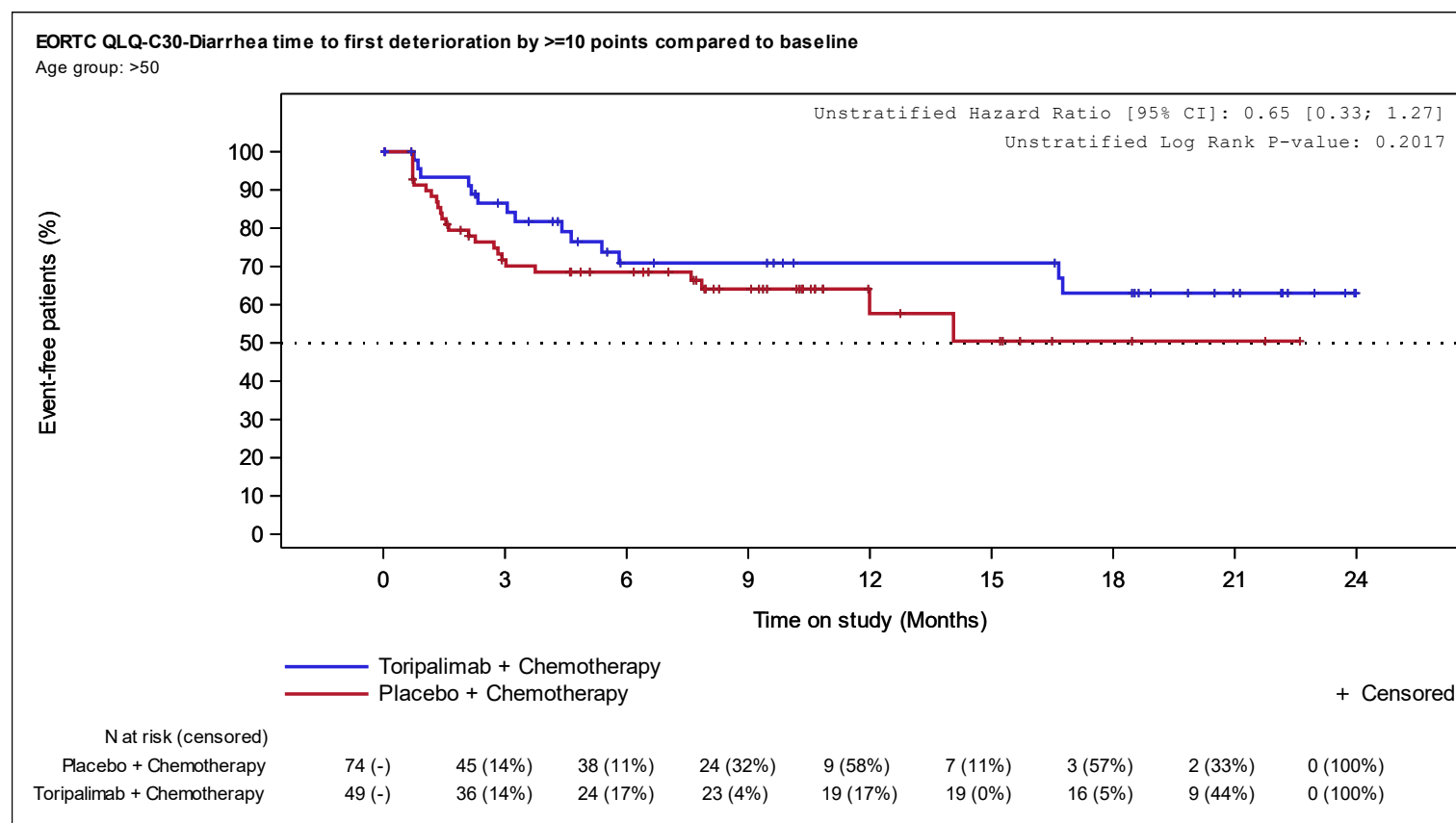
Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Diarrhö zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

Der Effekt war in der Subgruppe „≤ 50 Jahre“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „> 50 Jahre“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Diarrhö (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

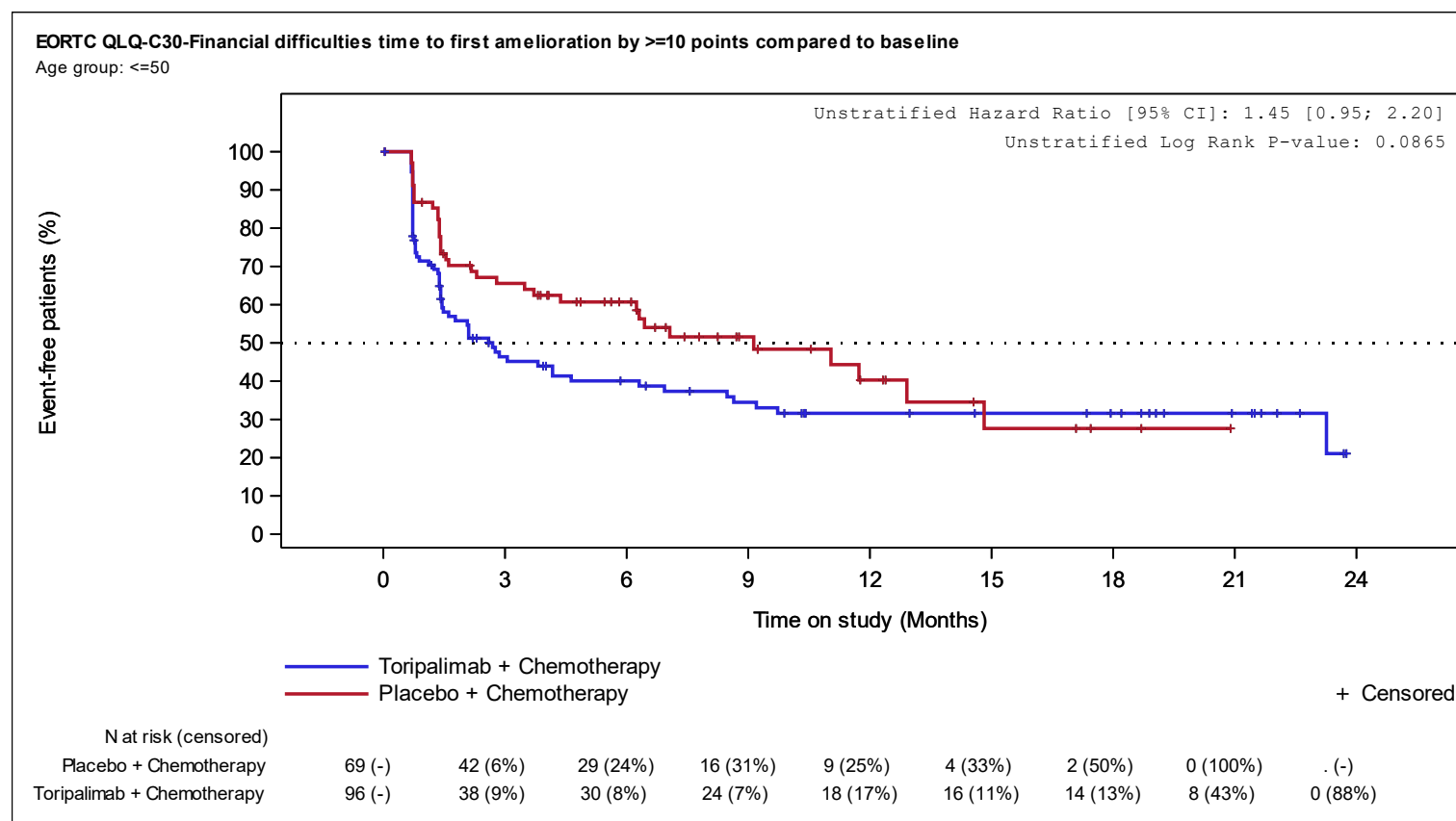
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Diarrhö (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Inter- aktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - C30 - Finanzielle Schwierigkeiten; Subgruppe: Alter							
≤ 50 Jahre	61/96 (63,5)	2,69 [1,45; 6,31]	35/69 (50,7)	9,13 [3,71; 14,82]	1,45 [0,95; 2,20]	0,0865	0,0262
> 50 Jahre	23/49 (46,9)	7,29 [4,01; n.b.]	41/74 (55,4)	2,89 [1,41; n.b.]	0,71 [0,42; 1,19]	0,1977	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

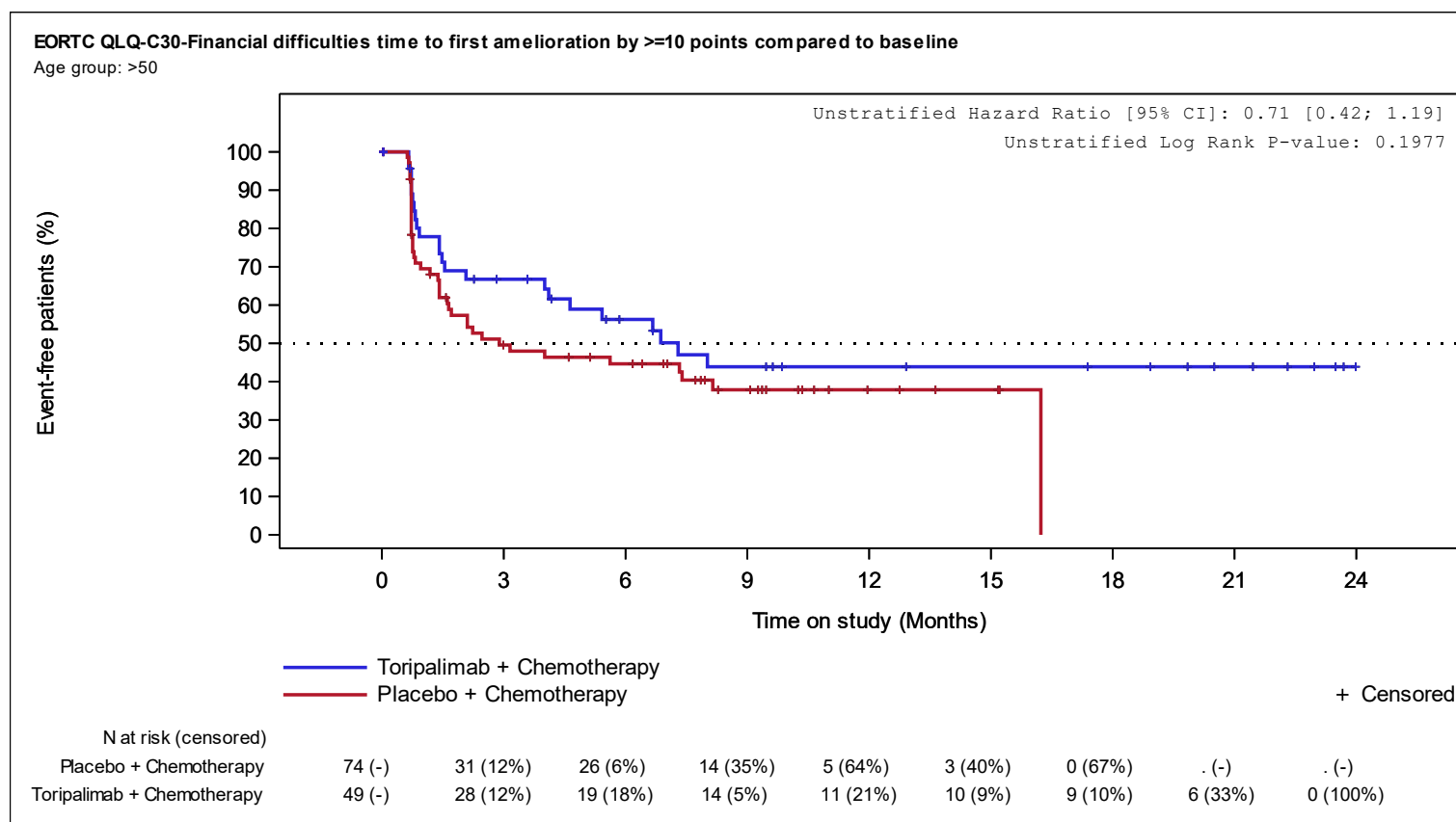
In der Subgruppe „≤ 50 Jahre“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „> 50 Jahre“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenso nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala finanzielle Schwierigkeiten (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

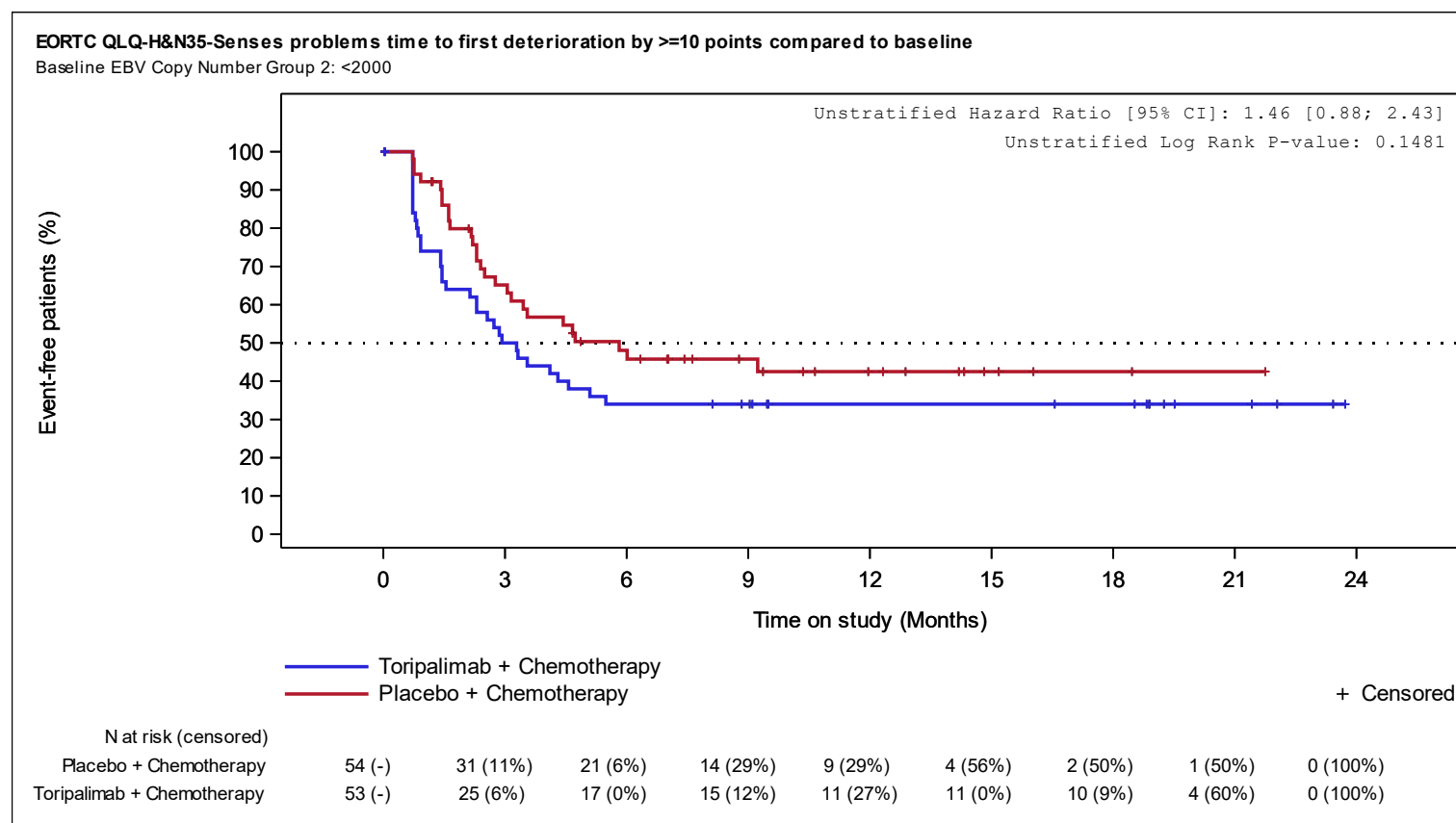
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Gefühlsstörungen aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - H&N35 – Gefühlsstörungen; Subgruppe: EBV-Kopienzahl							
< 2.000	33/53 (62,3)	3,10 [1,54; 5,09]	27/54 (50,0)	5,82 [3,06; n.b.]	1,46 [0,88; 2,43]	0,1481	0,0490
≥ 2.000	52/92 (56,5)	3,42 [2,23; 11,79]	55/89 (61,8)	2,10 [1,41; 3,55]	0,75 [0,51; 1,10]	0,1338	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EBV: Epstein-Barr-Virus; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar.							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Gefühlsstörungen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EBV-Kopienzahl“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

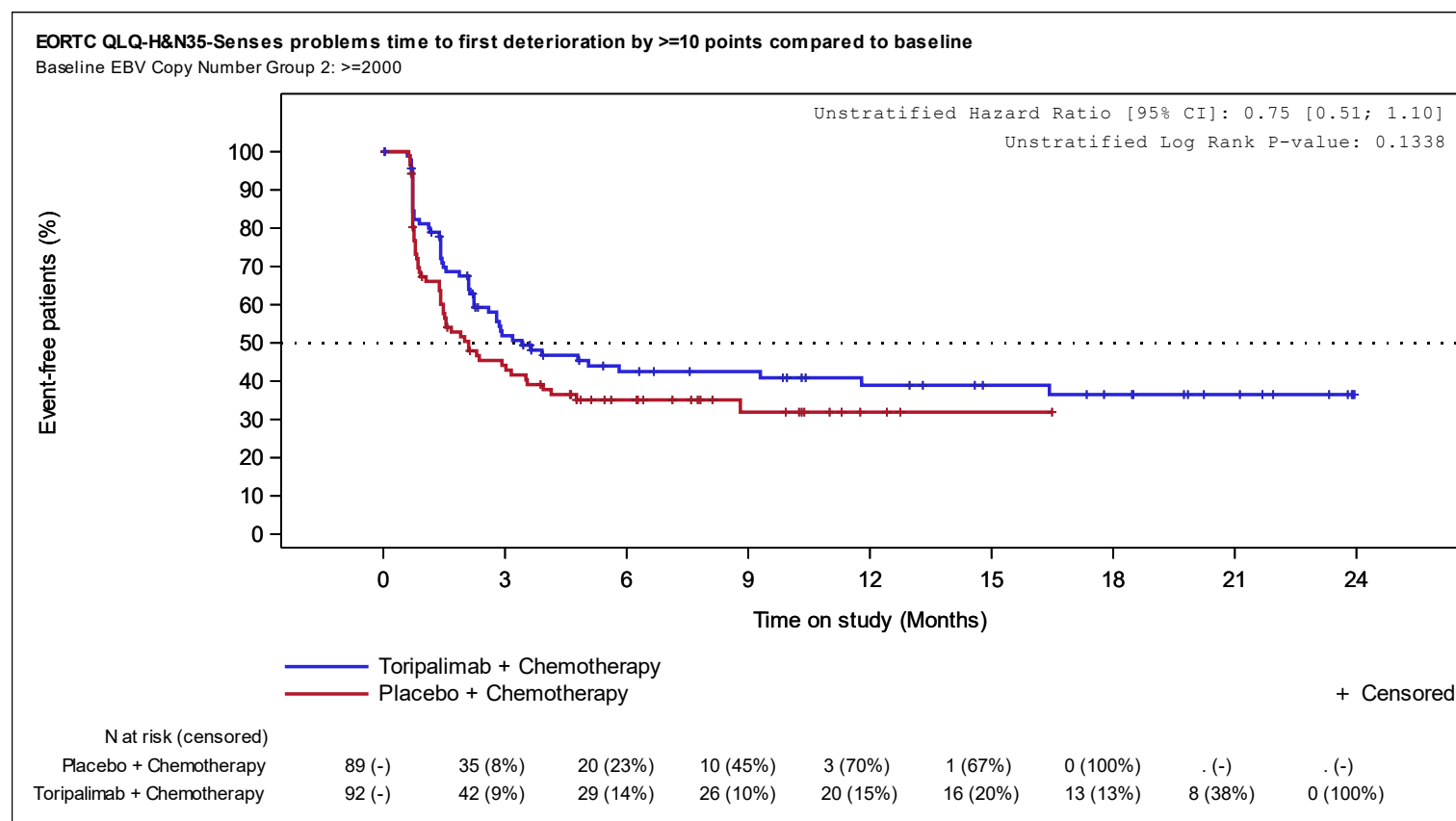
Der Effekt war in der Subgruppe „EBV-Kopienzahl: < 2.000“ nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenso nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gefühlsstörungen (EBV-Kopienzahl: < 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gefühlsstörungen (EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

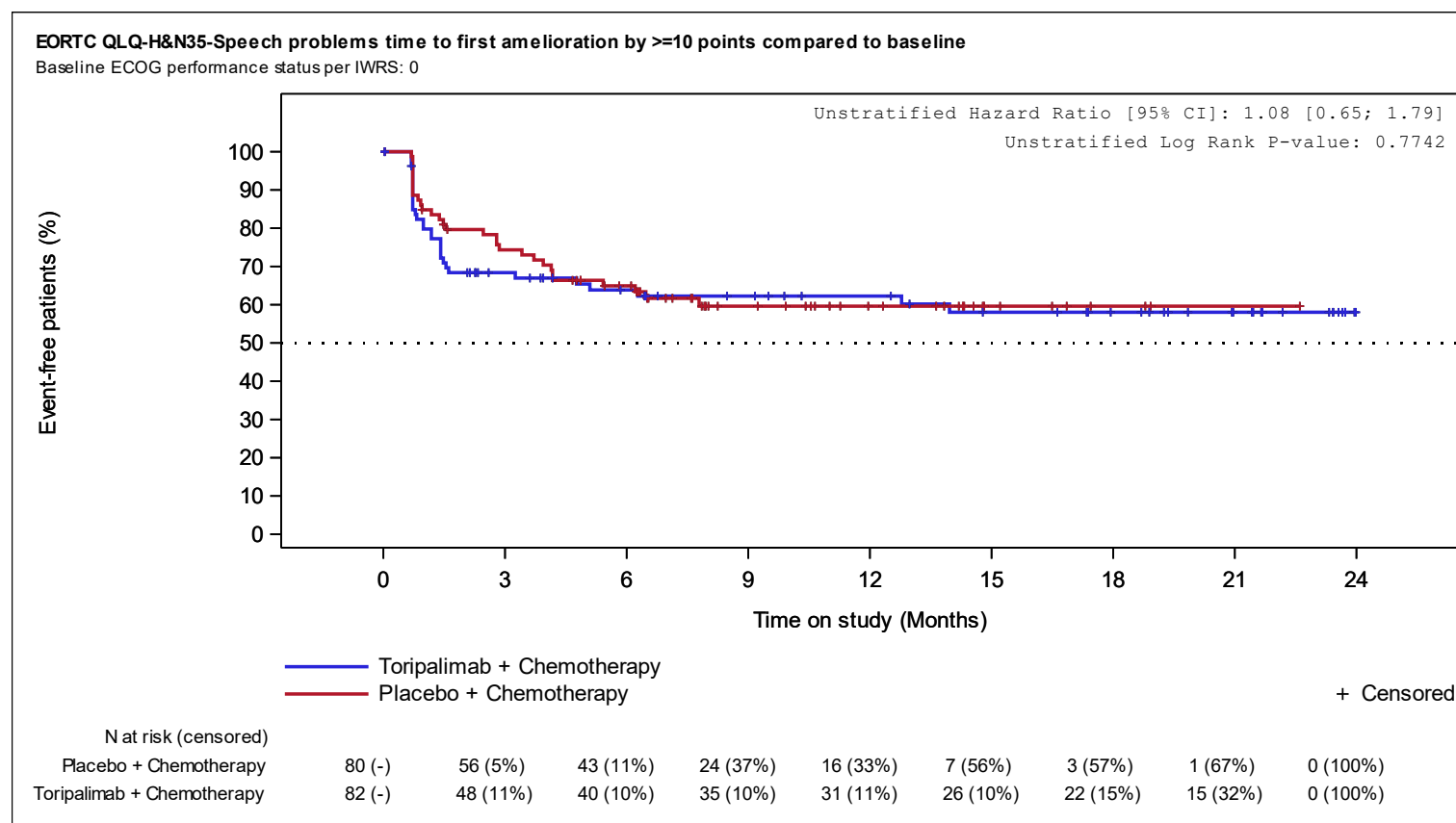
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Sprachprobleme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - H&N35 – Sprachprobleme; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	31/82 (37,8)	n.b. [12,78; n.b.]	30/80 (37,5)	n.b. [6,47; n.b.]	1,08 [0,65; 1,79]	0,7742	0,0291
1	32/63 (50,8)	5,72 [2,07; n.b.]	13/63 (20,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,67 [1,40; 5,10]	0,0019	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar.							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Sprachprobleme zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

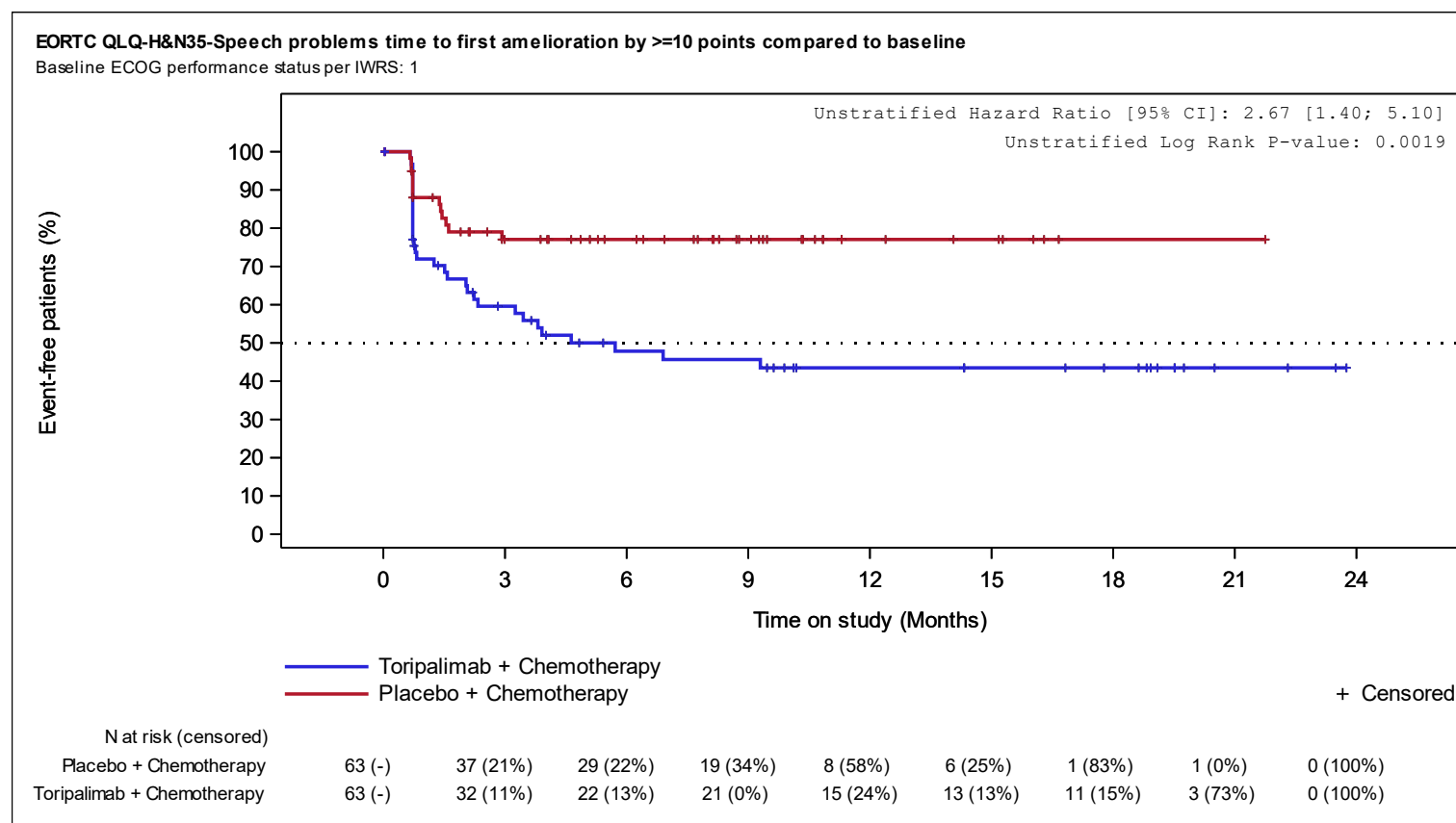
Der Effekt war in der Subgruppe „0“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt ebenso gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Sprachprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Sprachprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

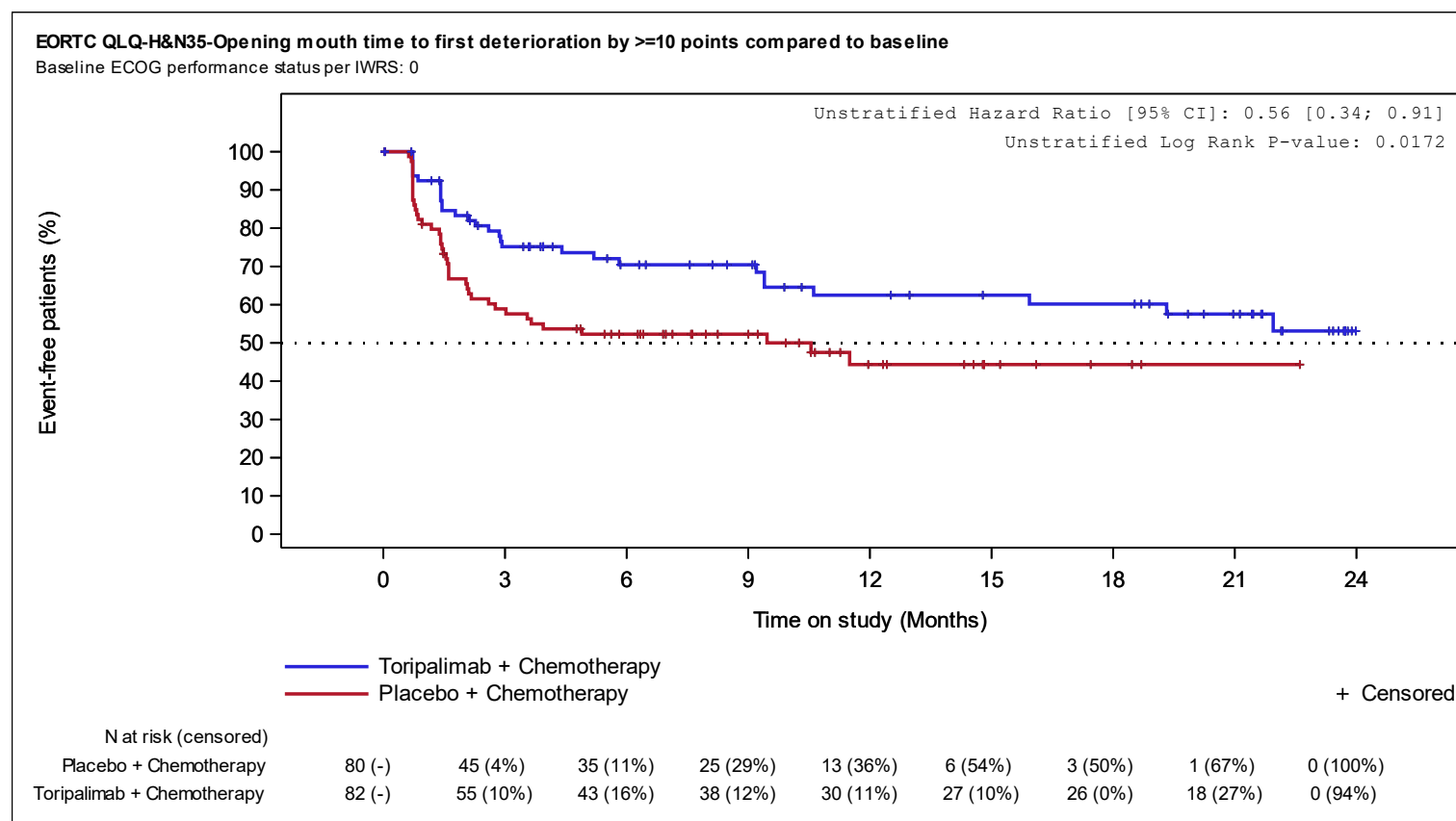
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Probleme beim Mundöffnen (Trismus) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - H&N35 – Probleme beim Mundöffnen (Trismus); Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	29/82 (35,4)	n.b. [10,61; n.b.]	40/80 (50,0)	10,55 [2,17; n.b.]	0,56 [0,34; 0,91]	0,0172	0,0094
1	29/63 (46,0)	11,96 [3,75; n.b.]	18/63 (28,6)	n.b. [9,36; n.b.]	1,58 [0,87; 2,85]	0,1299	

Datenschnitt: 08.06.2021
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Mundöffnen (Trismus) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

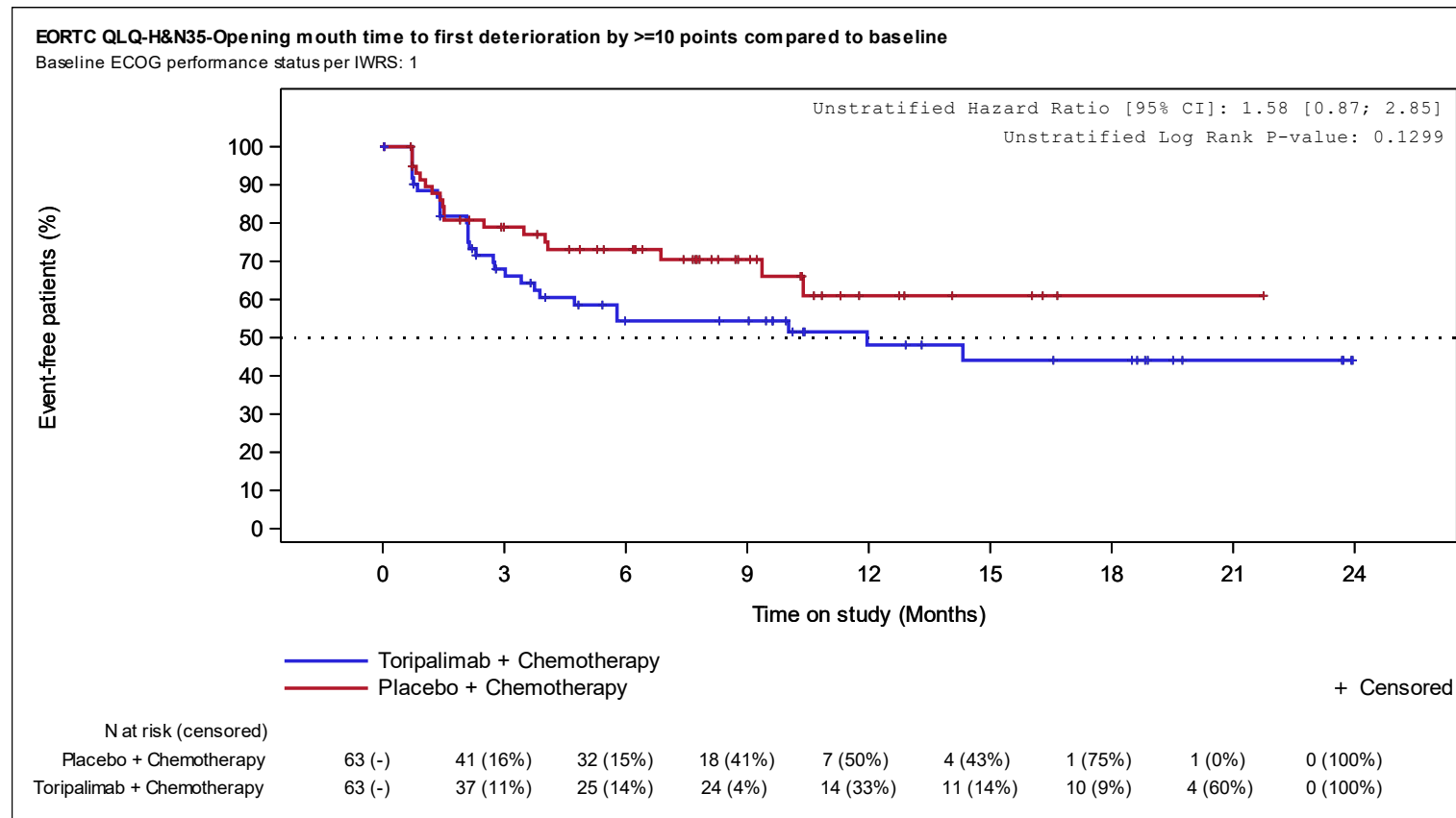
Der Effekt war in der Subgruppe „0“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme beim Mundöffnen (Trismus) (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

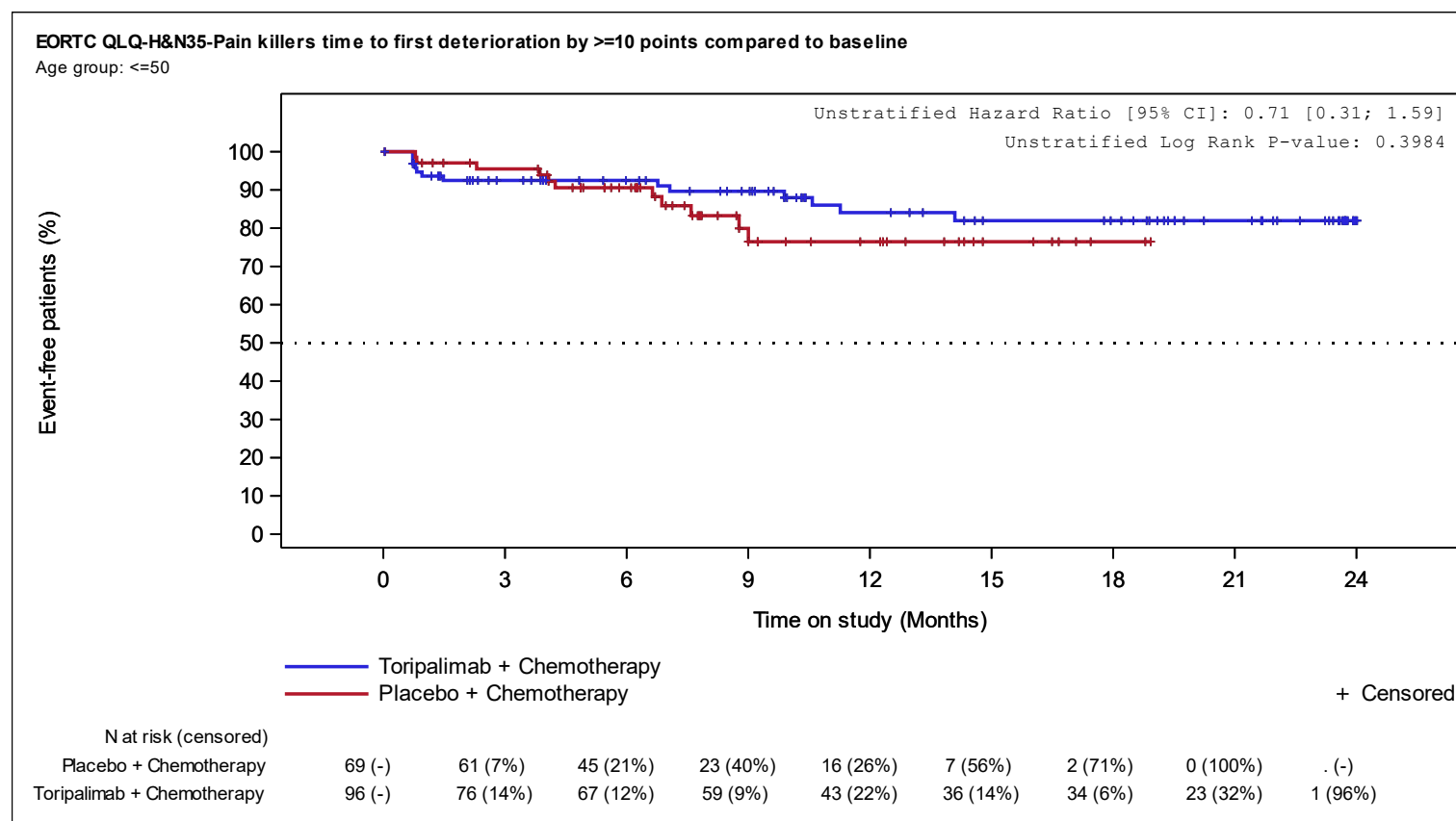
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Schmerzmitteleinnahme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzmitteleinnahme; Subgruppe: Alter							
≤ 50 Jahre	13/96 (13,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	11/69 (15,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,31; 1,59]	0,3984	0,0086
> 50 Jahre	17/49 (34,7)	n.b. [13,86; n.b.]	7/74 (9,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,39 [1,38; 8,31]	0,0049	
EORTC QLQ - H&N35 – Schmerzmitteleinnahme; Subgruppe: EBV-Kopienzahl							
< 2.000	14/53 (26,4)	n.b. [18,86; n.b.]	2/54 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	6,36 [1,43; 28,26]	0,0055	0,0118
≥ 2.000	16/92 (17,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	16/89 (18,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,80 [0,39; 1,62]	0,5251	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EBV: Epstein-Barr-Virus; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Schmerzmitteleinnahme zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Alter“ und „EBV-Kopienzahl“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

Für das Merkmal „Alter“ war der Effekt in der Subgruppe „≤ 50 Jahre“ nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch nicht signifikant. In der Subgruppe „> 50 Jahre“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant.

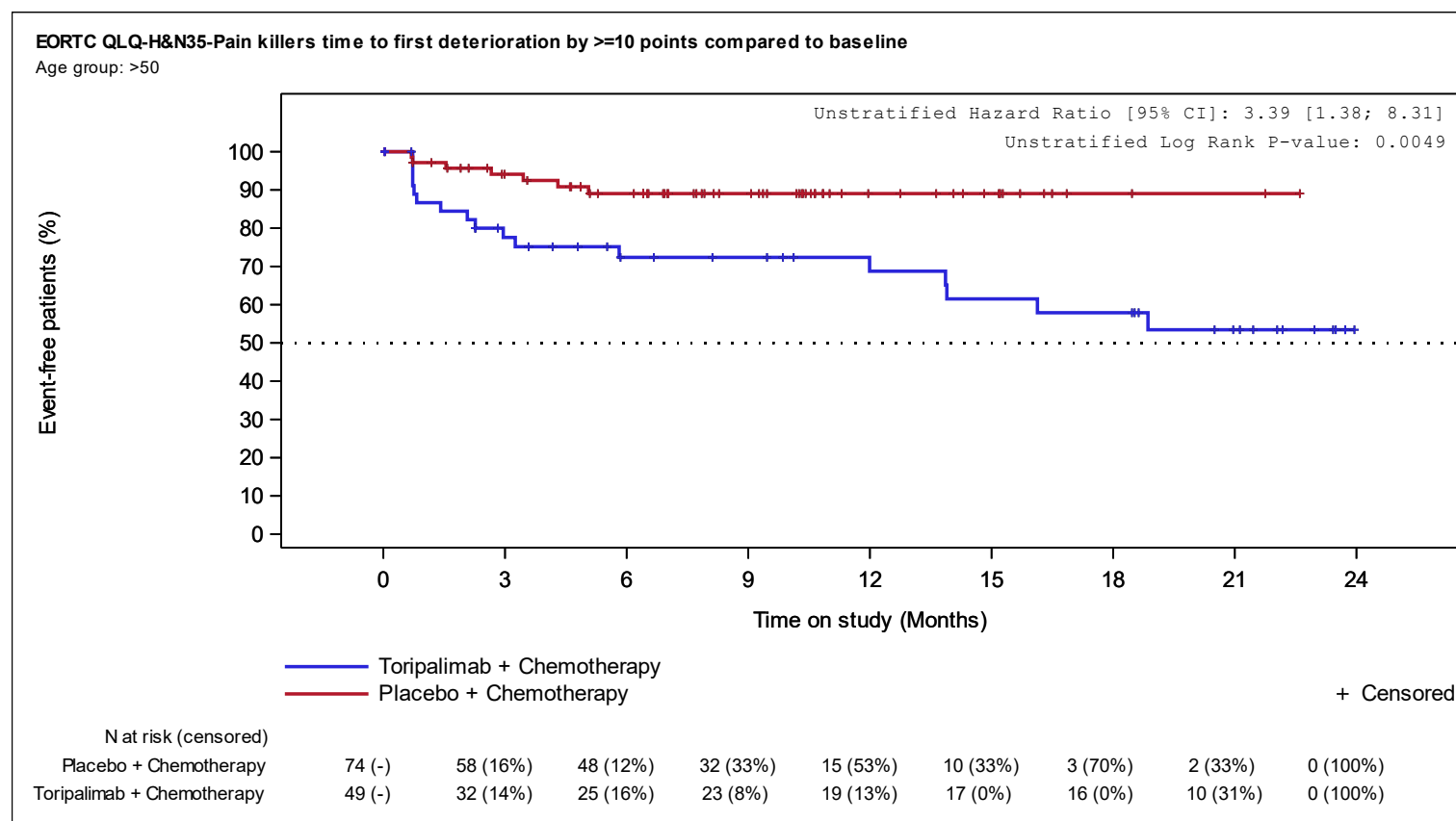
Für das Merkmal „Schmerzmitteleinnahme“ war der Effekt in der Subgruppe „EBV-Kopienzahl: < 2.000 “ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000 “ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

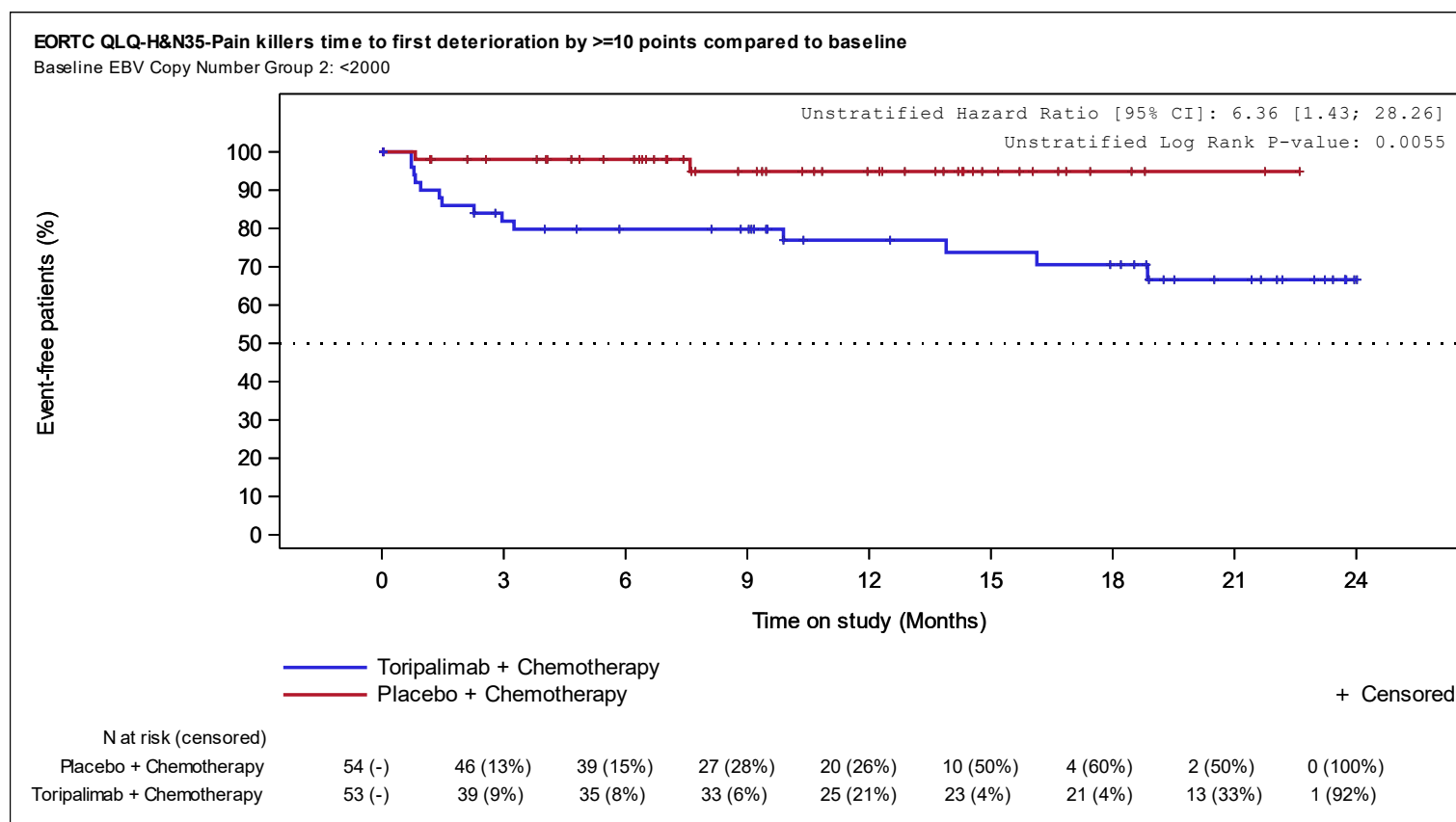
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

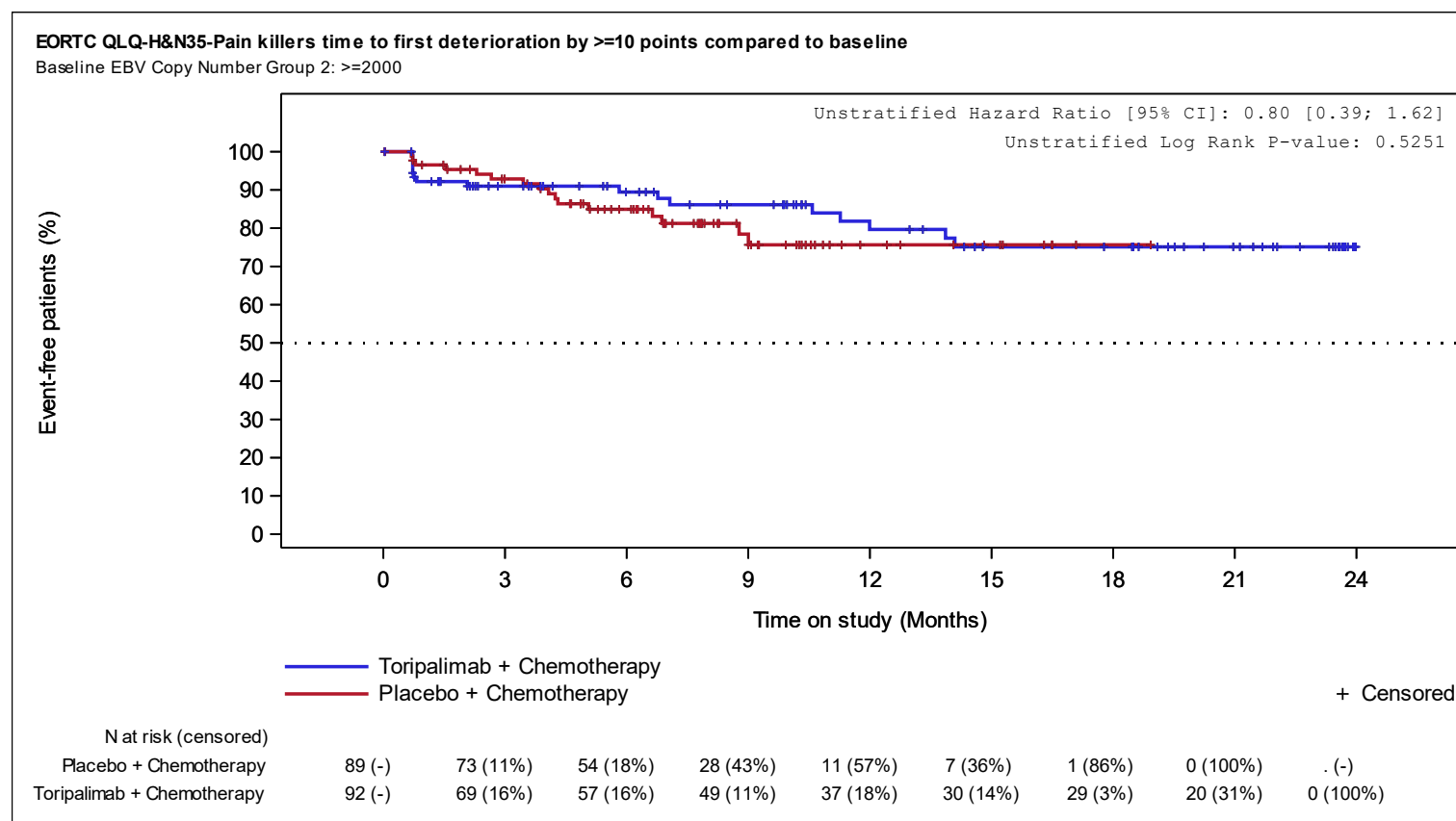
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (EBV-Kopienzahl: < 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schmerzmitteleinnahme (EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Klebriger Speichel aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Inter-aktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - H&N35 – Klebriger Speichel; Subgruppe: Geschlecht							
Männer	59/123 (48,0)	9,40 [2,10; n.b.]	49/116 (42,2)	n.b. [5,59; n.b.]	1,25 [0,86; 1,83]	0,2456	0,0281
Frauen	12/22 (54,5)	8,51 [3,48; n.b.]	16/27 (59,3)	1,41 [0,79; 3,58]	0,41 [0,19; 0,89]	0,0208	

Datenschnitt: 08.06.2021

a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.

b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.

c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.

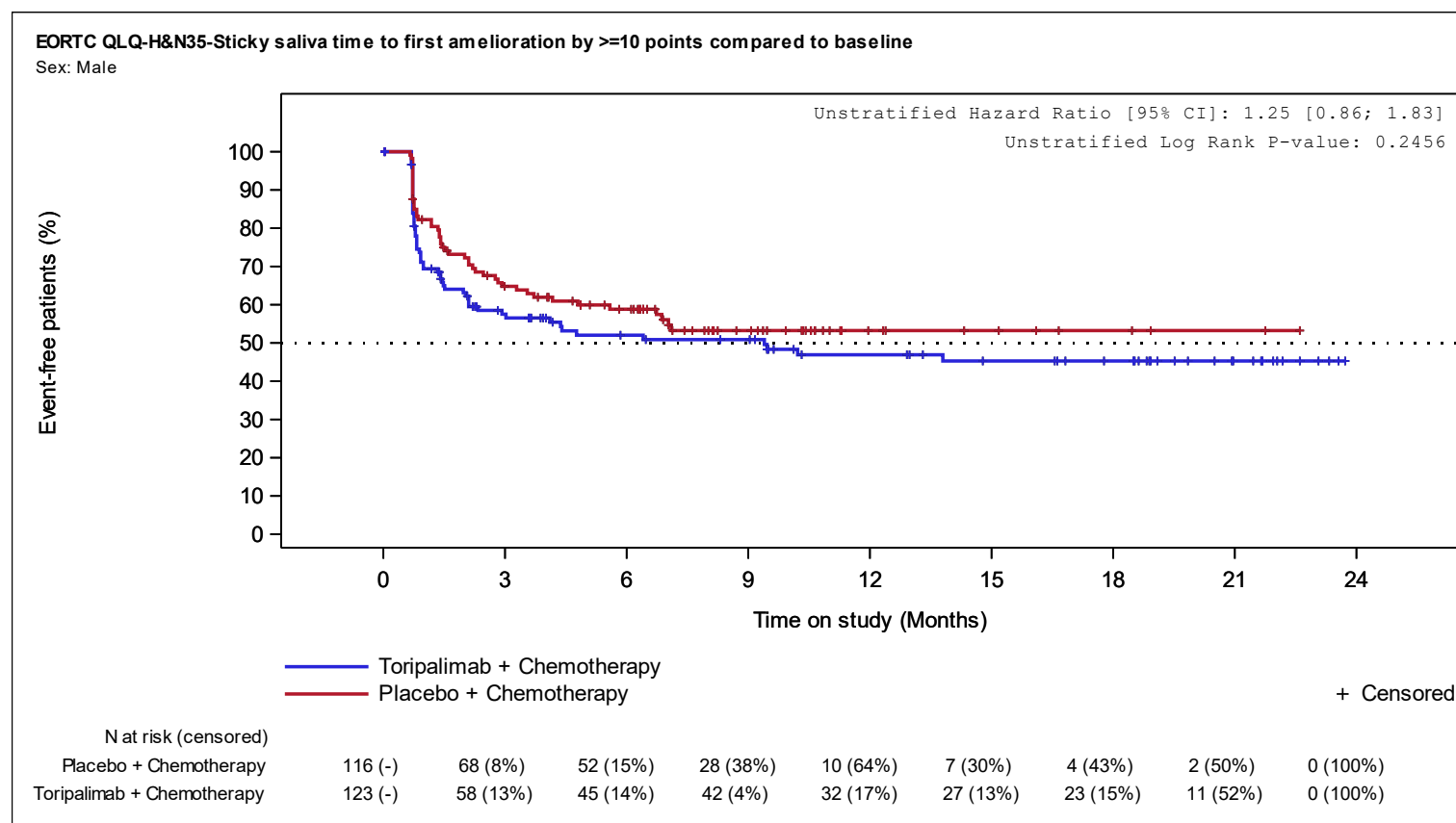
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.

f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.

EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).

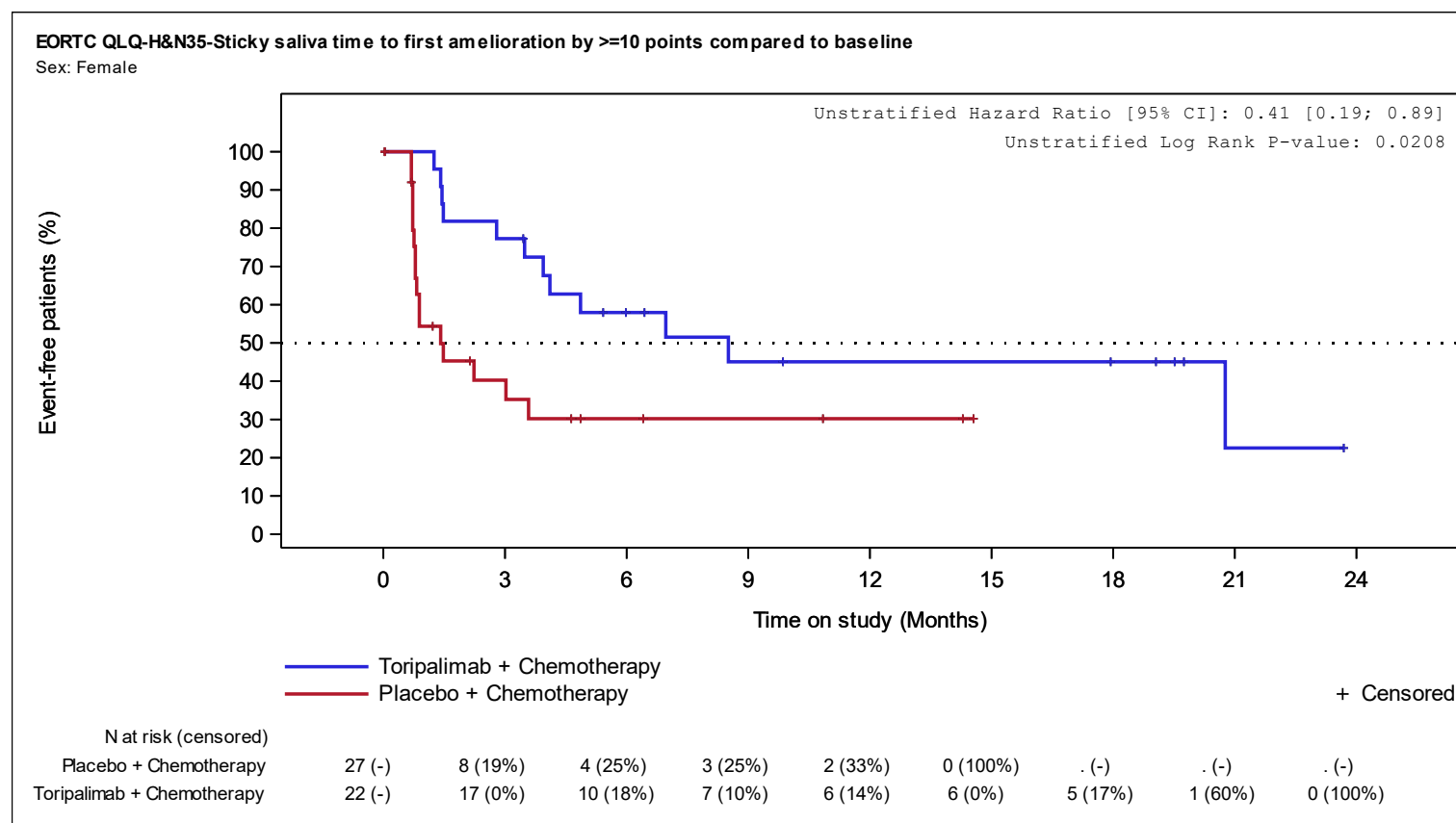
Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Klebriger Speichel zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

Der Effekt war in der Subgruppe „Männer“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Frauen“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala klebriger Speichel (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala klebriger Speichel (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

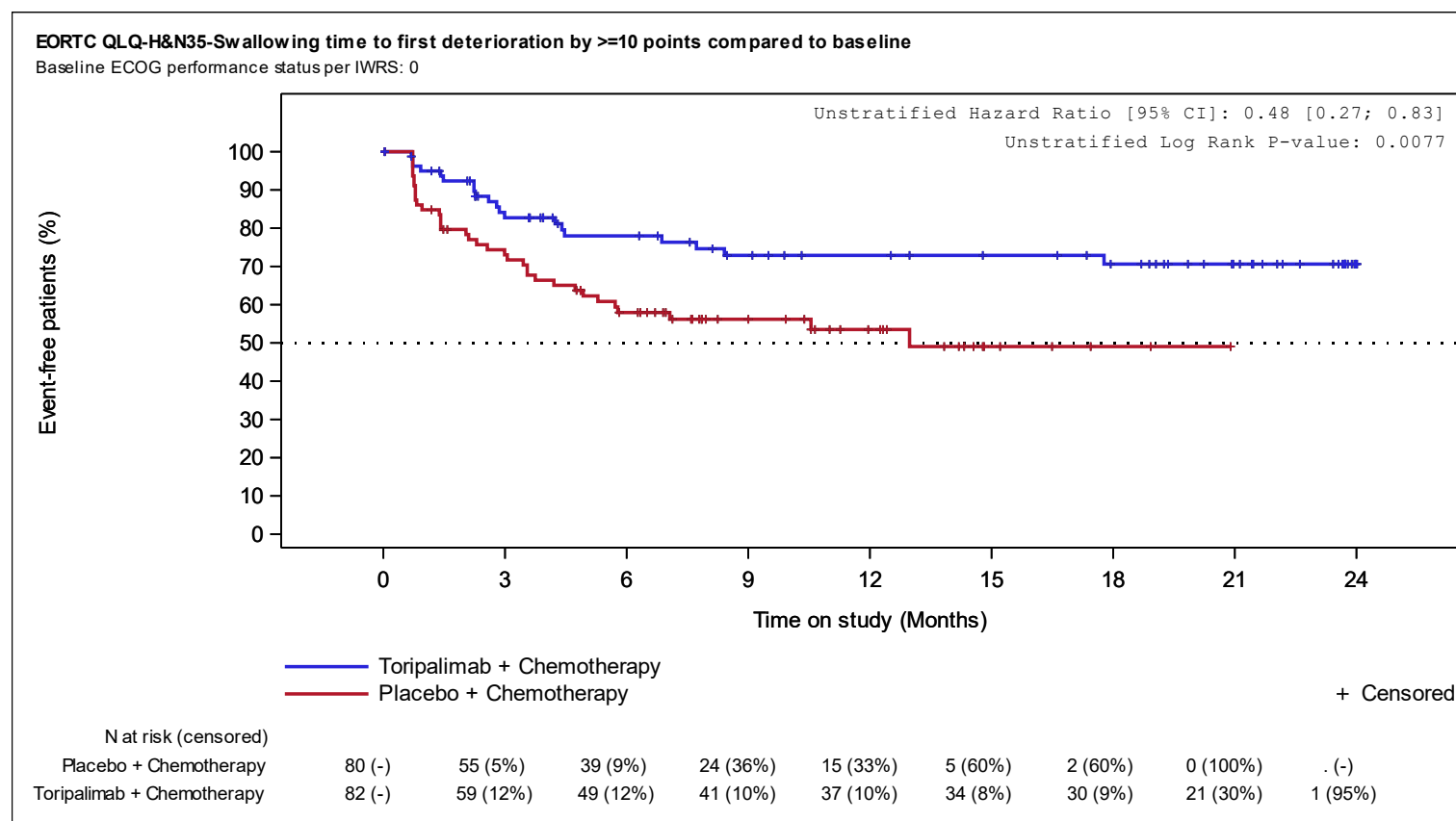
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Schluckprobleme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - H&N35 – Schluckprobleme; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	20/82 (24,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	35/80 (43,8)	12,98 [5,29; n.b.]	0,48 [0,27; 0,83]	0,0077	0,0168
1	28/63 (44,4)	18,20 [5,06; n.b.]	20/63 (31,7)	n.b. [6,41; n.b.]	1,23 [0,69; 2,20]	0,4951	
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - H&N35 – Schluckprobleme; Subgruppe: Alter							
≤ 50 Jahre	20/96 (20,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	14/69 (20,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,06 [0,54; 2,10]	0,8835	0,0134
> 50 Jahre	23/49 (46,9)	9,30 [2,10; n.b.]	12/74 (16,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,59 [1,79; 7,24]	0,0001	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Schluckprobleme zeigte sich ein Beleg für eine Effektmofifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ sowie durch das Merkmal „Alter“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

Für das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ war der Effekt in der Subgruppe „0“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.

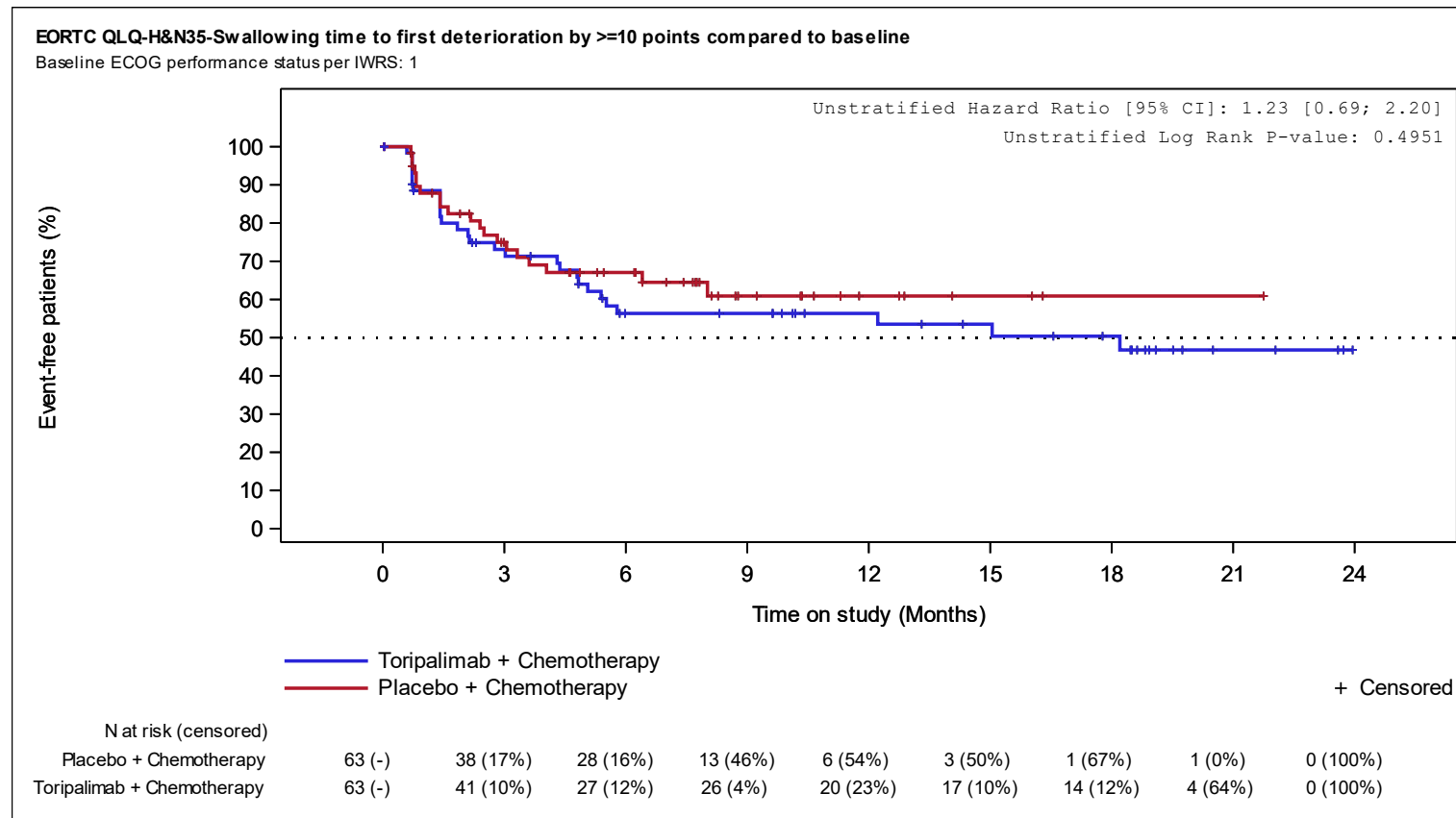
Für das Merkmal „Alter“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“ war der Effekt in der Subgruppe „ ≤ 50 Jahre“ nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „ > 50 Jahre“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

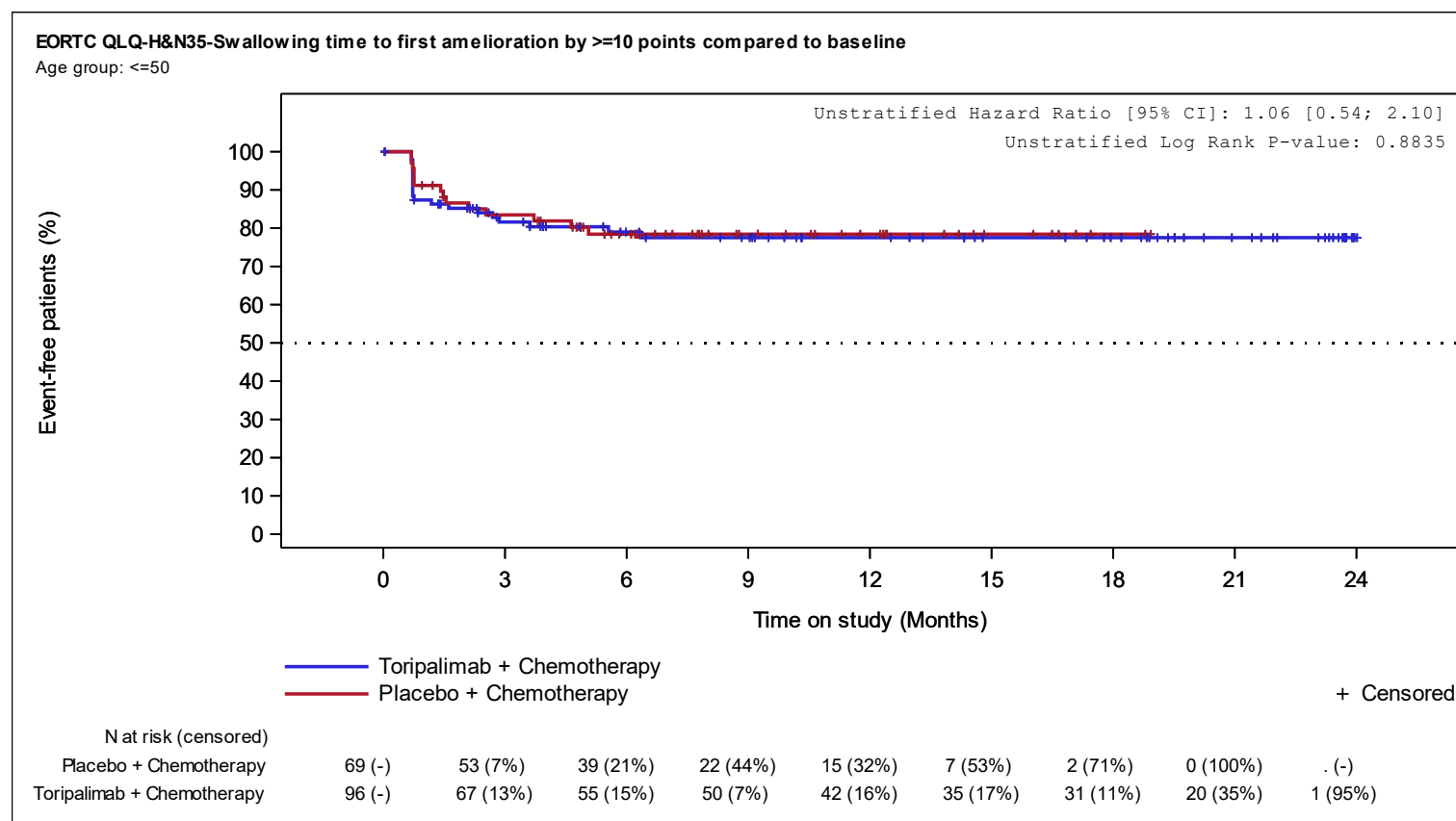
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

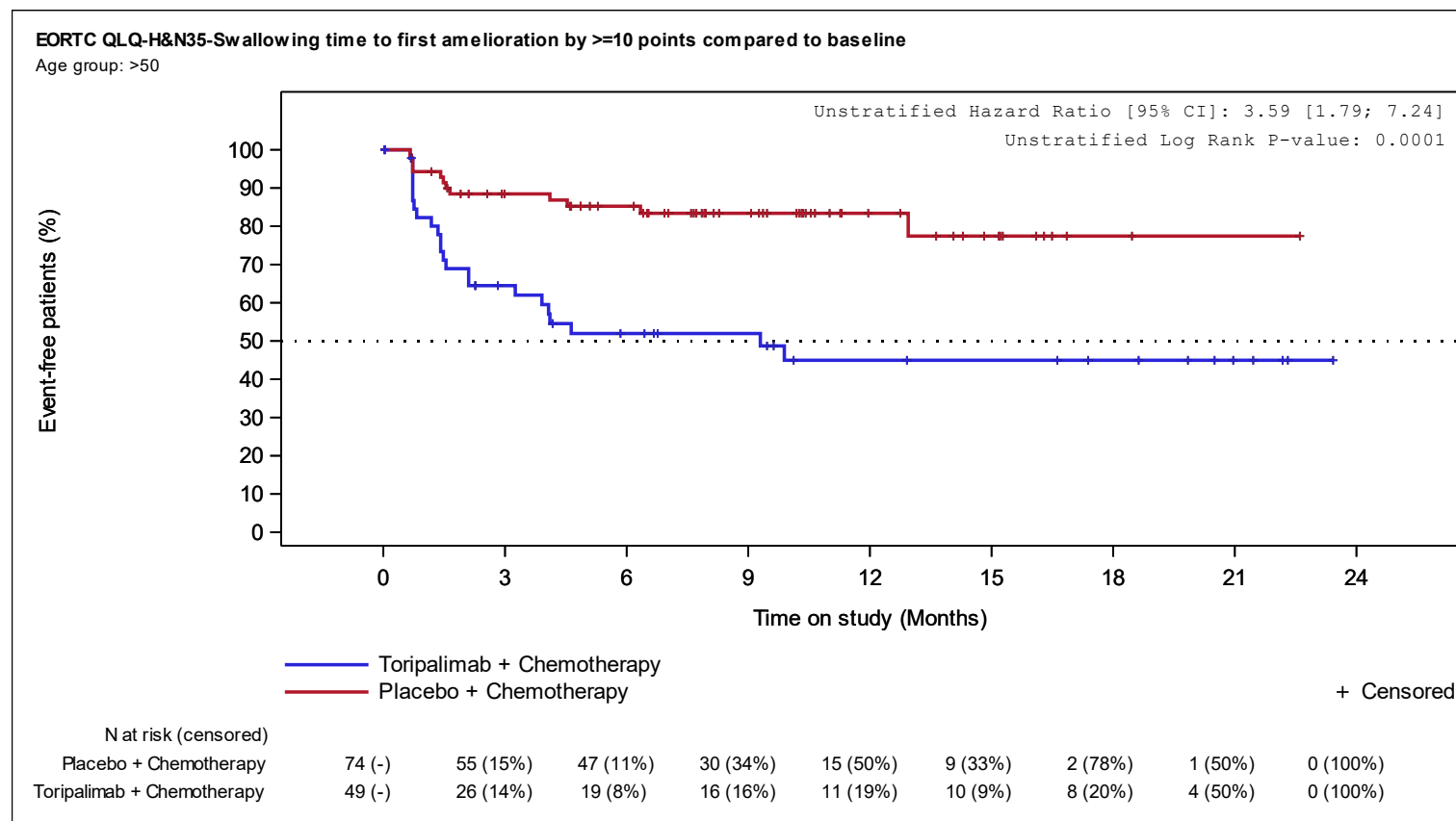
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (Alter: ≤ 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Schluckprobleme (Alter: > 50 Jahre) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Gewichtszunahme aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verbesserung							
EORTC QLQ - H&N35 – Gewichtszunahme; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	4/82 (4,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	10/80 (12,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,41 [0,13; 1,30]	0,1149	0,0310
1	7/63 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	2/63 (3,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,33 [0,69; 16,07]	0,1092	

Datenschnitt: 08.06.2021

a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.

b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.

c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.

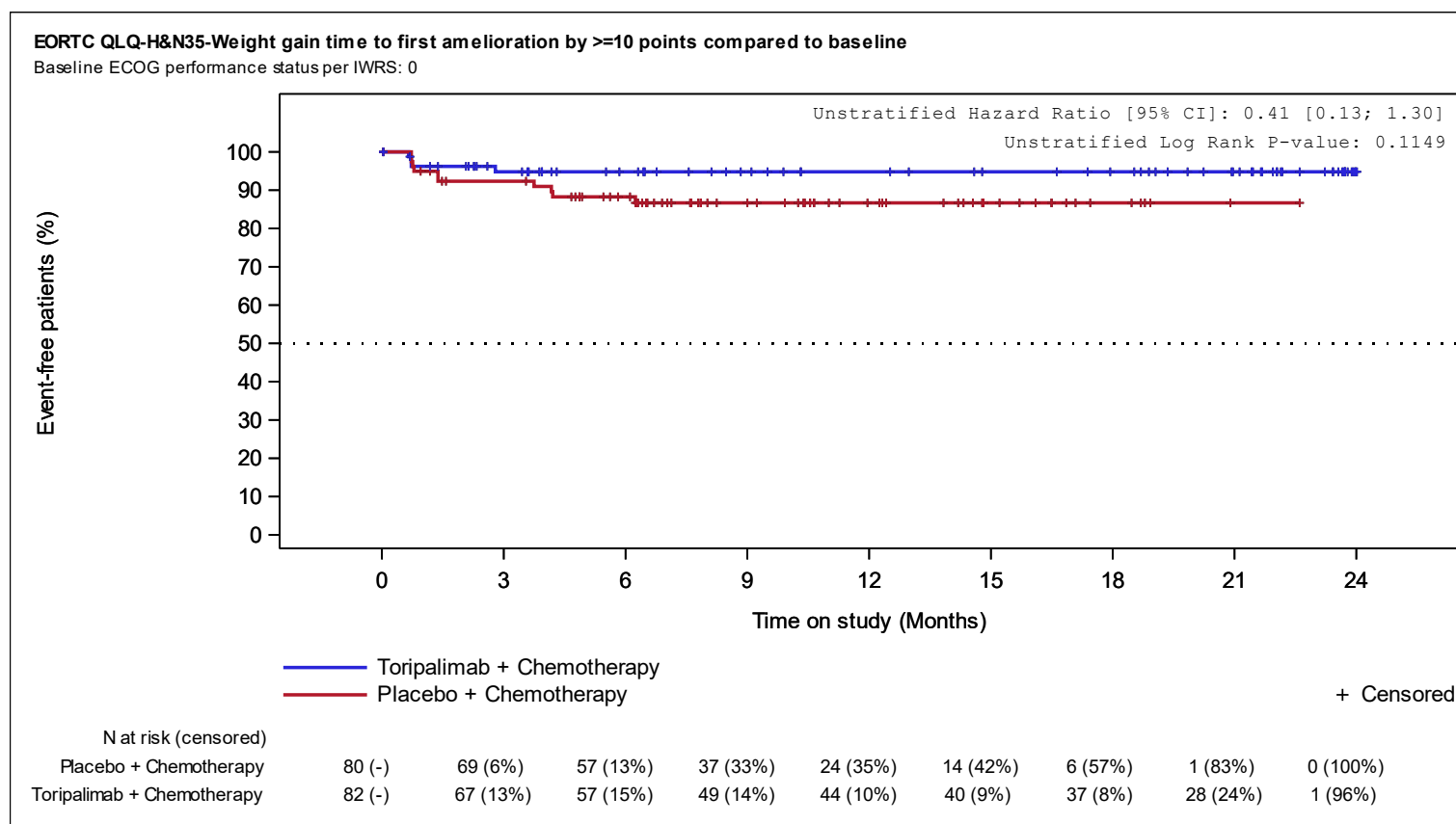
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.

f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).

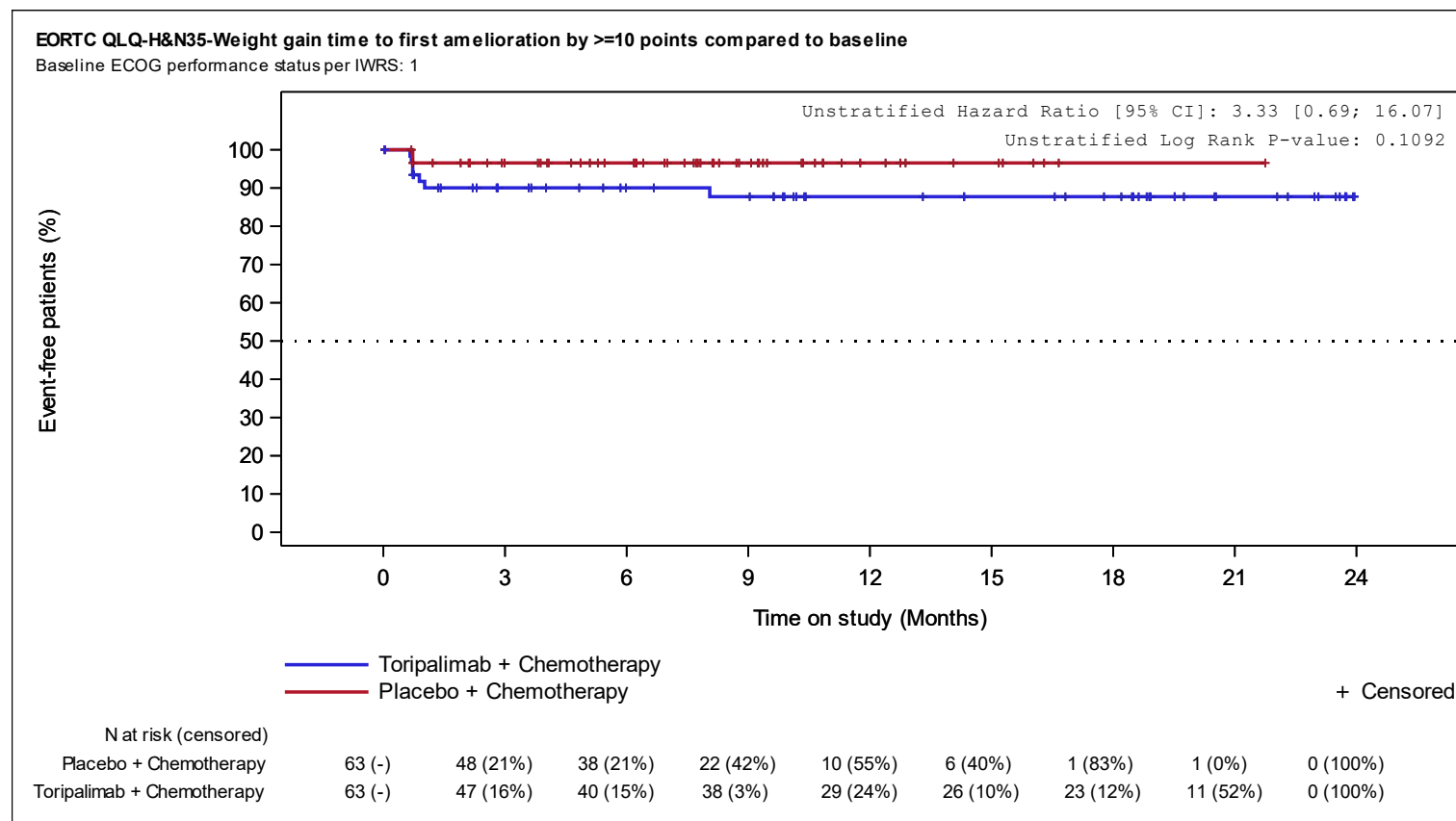
Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Gewichtszunahme zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

In der Subgruppe „0“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenso nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gewichtszunahme (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Gewichtszunahme (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten Verbesserung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

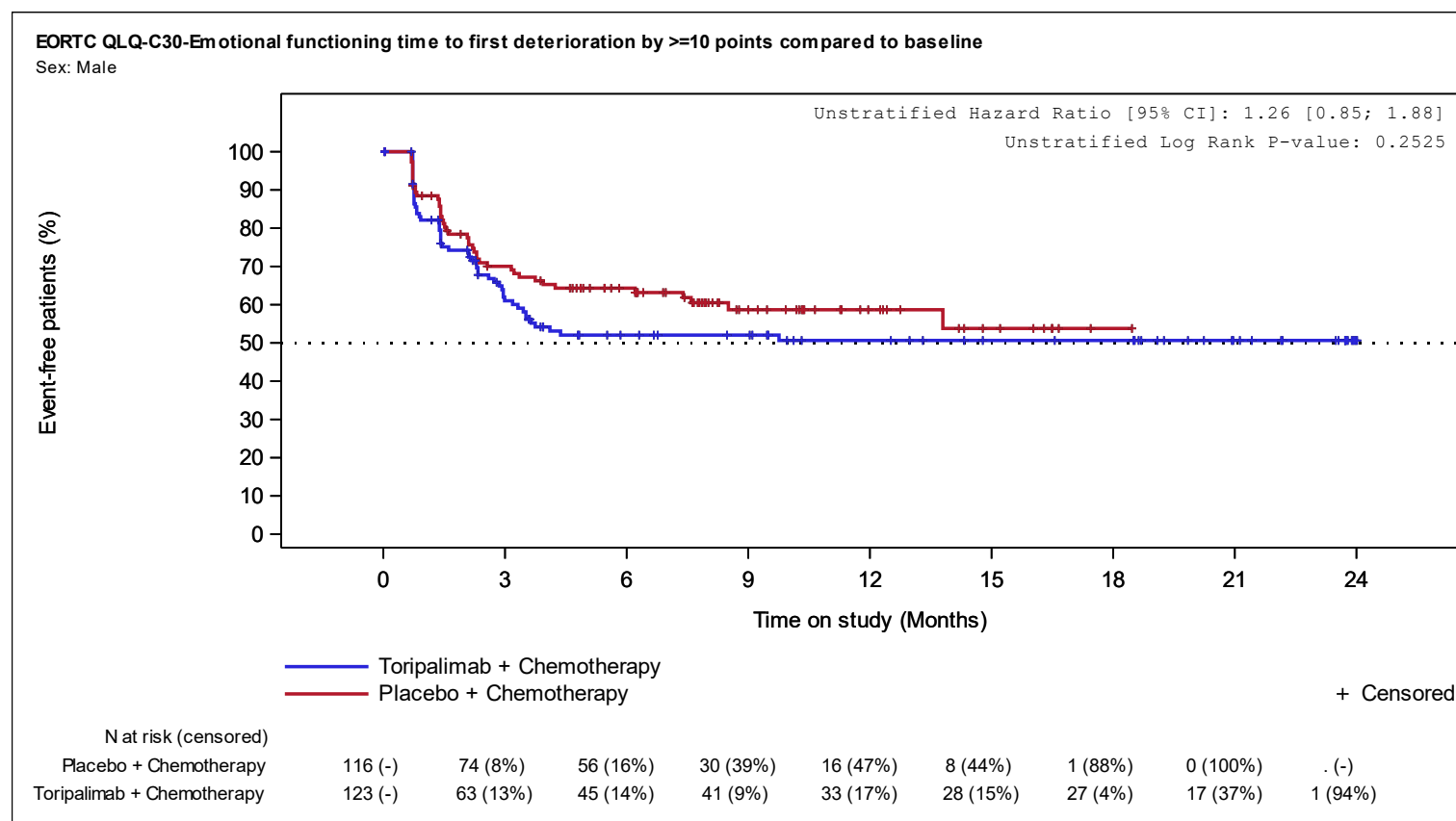
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Emotionale Funktion aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Geschlecht							
Männer	54/123 (43,9)	n.b. [3,32; n.b.]	44/116 (37,9)	n.b. [8,51; n.b.]	1,26 [0,85; 1,88]	0,2525	0,0043
Frauen	7/22 (31,8)	n.b. [4,40; n.b.]	16/27 (59,3)	2,50 [2,07; 4,27]	0,25 [0,10; 0,65]	0,0021	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Emotionale Funktion zeigte sich ein Beleg für eine Effektmofifikation durch das Merkmal „Geschlecht“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

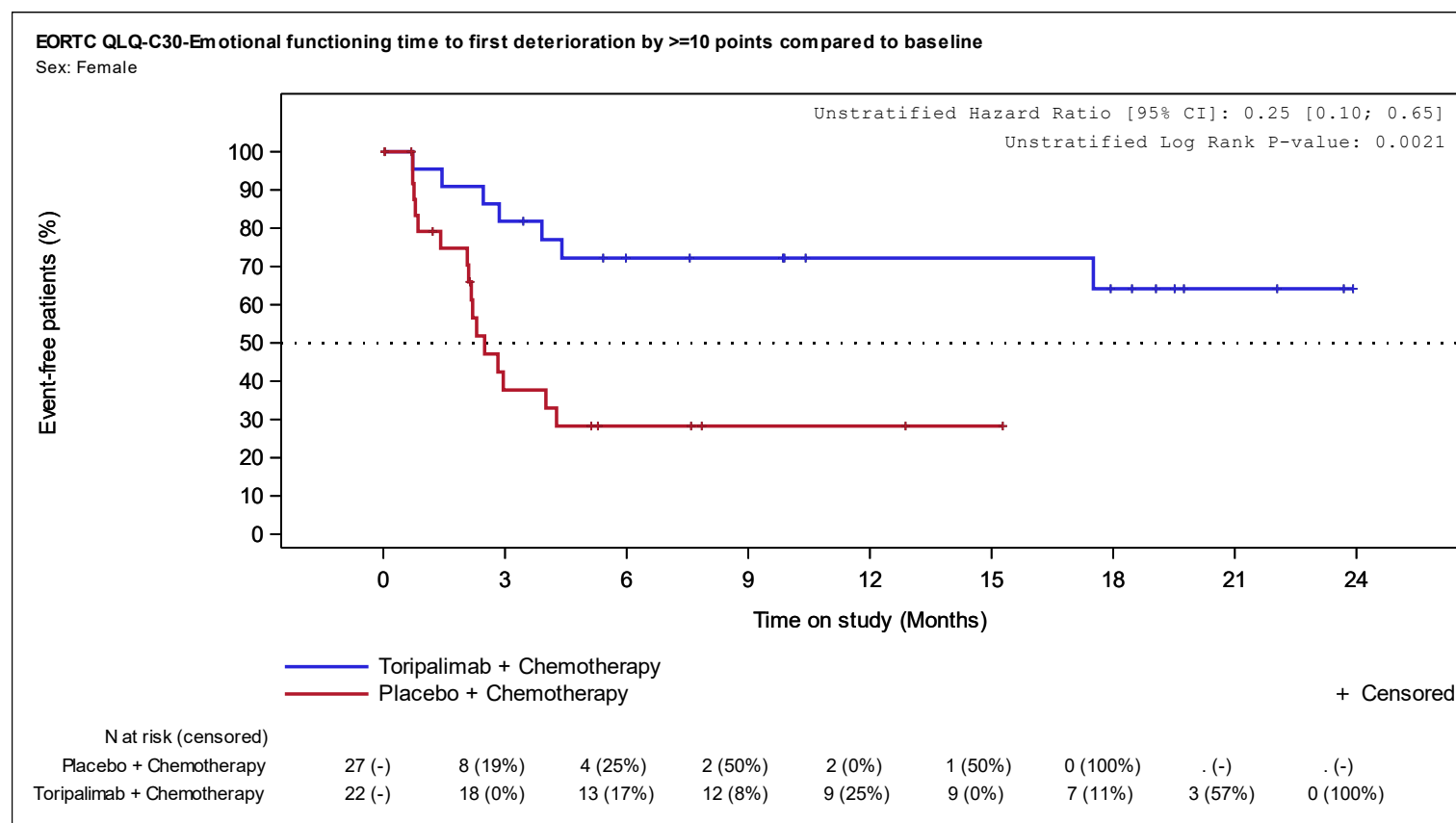
In der Subgruppe „Männer“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Frauen“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala emotionale Funktion (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala emotionale Funktion (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

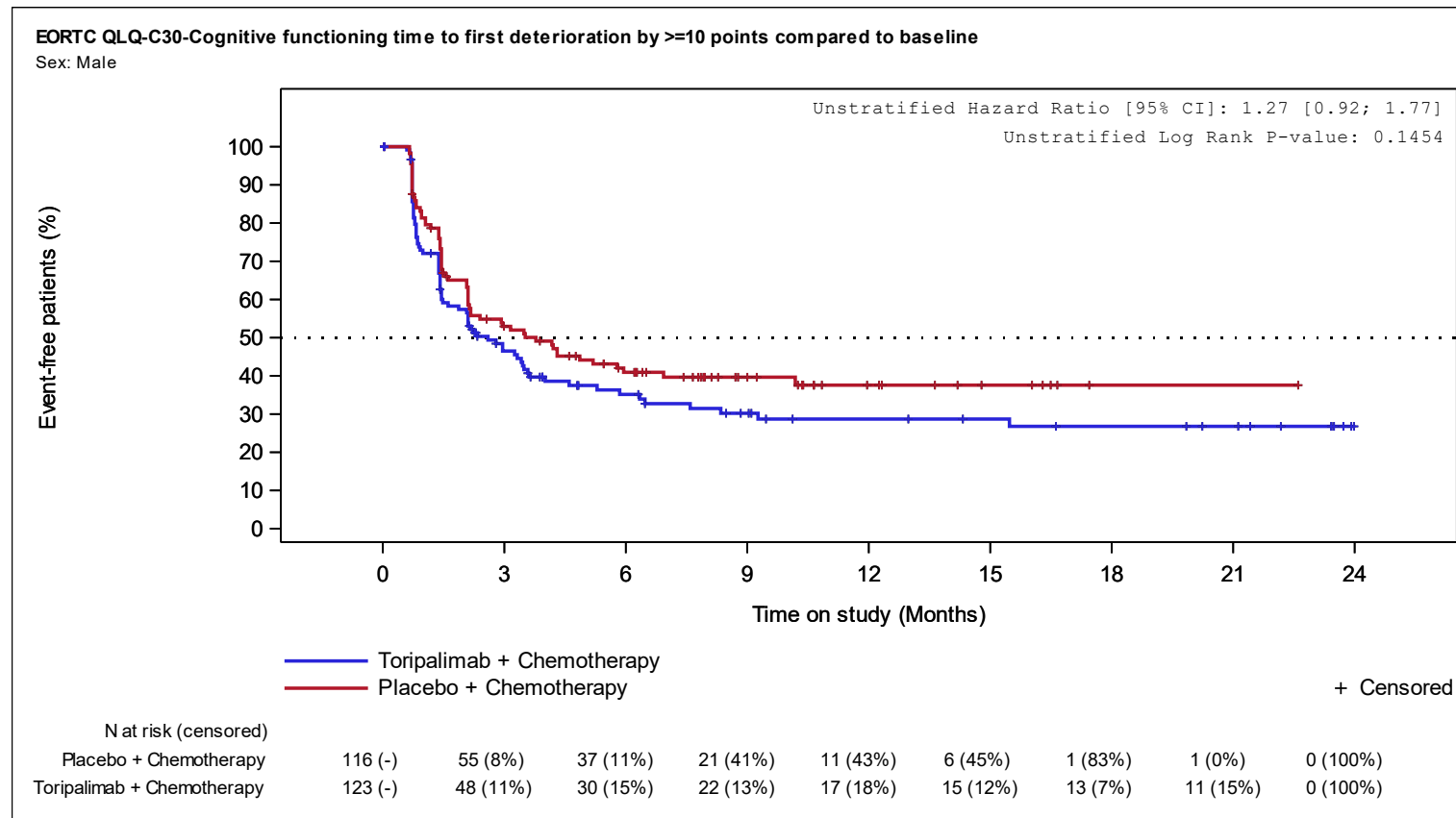
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Kognitive Funktion aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Geschlecht							
Männer	79/123 (64,2)	2,60 [1,48; 3,58]	66/116 (56,9)	3,78 [2,10; 6,93]	1,27 [0,92; 1,77]	0,1454	0,0029
Frauen	12/22 (54,5)	6,77 [1,64; n.b.]	20/27 (74,1)	1,54 [0,79; 2,79]	0,35 [0,17; 0,76]	0,0053	
EORTC QLQ - C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	46/82 (56,1)	3,48 [2,23; 9,26]	53/80 (66,3)	2,17 [2,07; 4,21]	0,78 [0,53; 1,16]	0,2159	0,0236
1	45/63 (71,4)	1,64 [0,92; 3,58]	33/63 (52,4)	2,96 [1,54; n.b.]	1,50 [0,95; 2,35]	0,0821	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Kognitive Funktion zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Geschlecht“ und „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

Für das Merkmal „Geschlecht“ war der Effekt in der Subgruppe „Männer“ gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Frauen“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant.

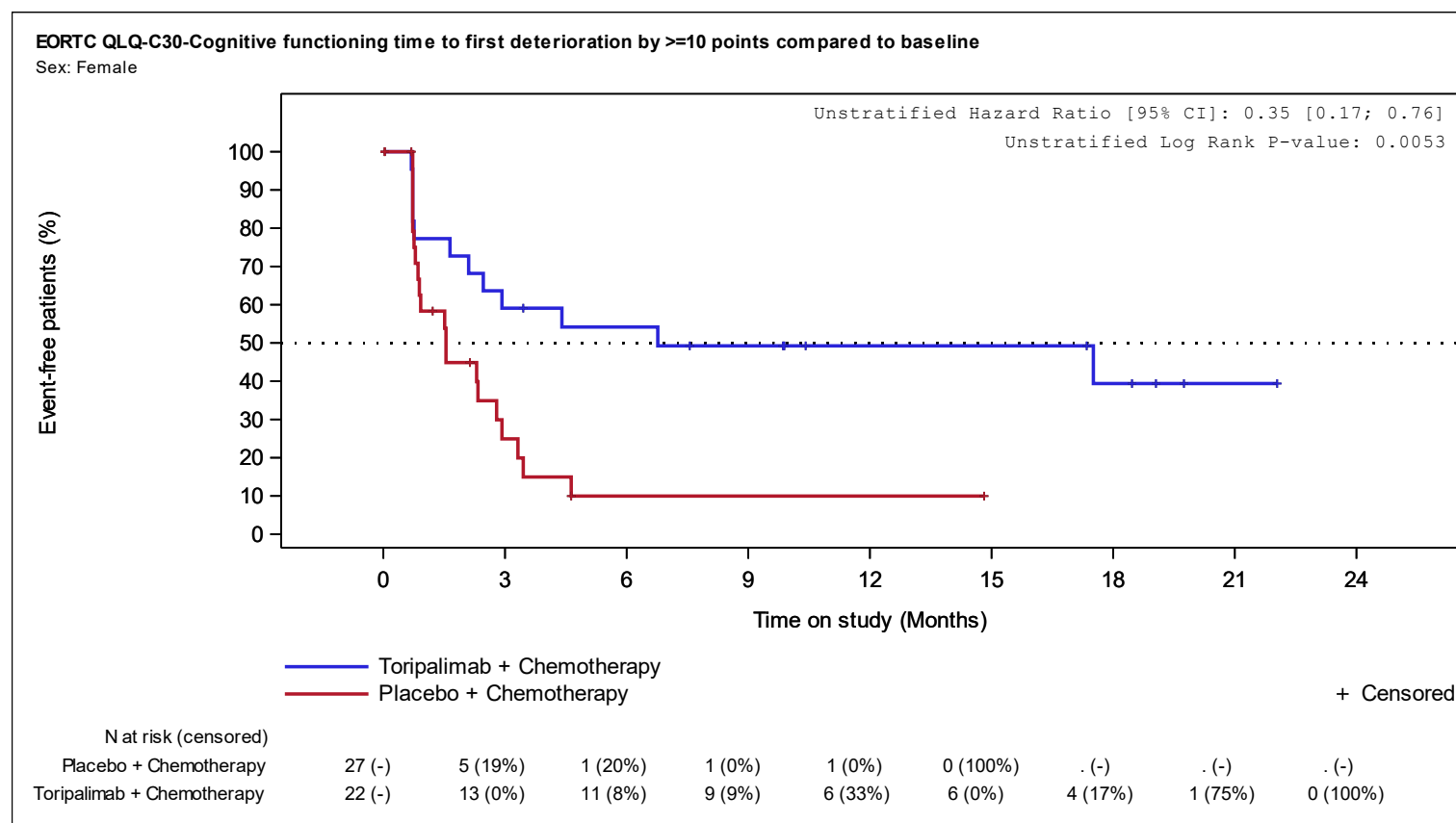
Für das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ war der Effekt in der Subgruppe „0“ nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenso nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (Geschlecht: Männer) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

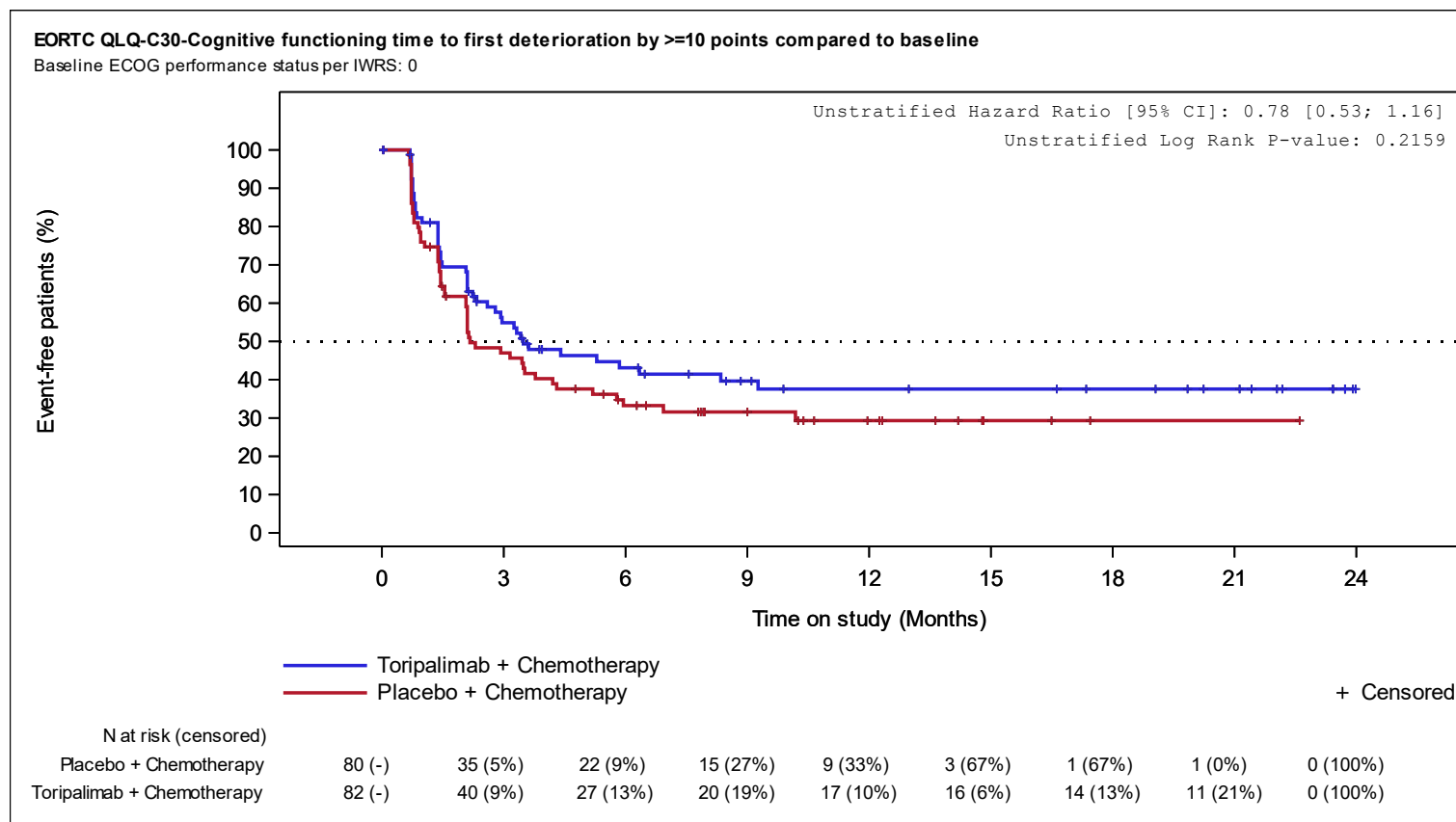
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (Geschlecht: Frauen) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

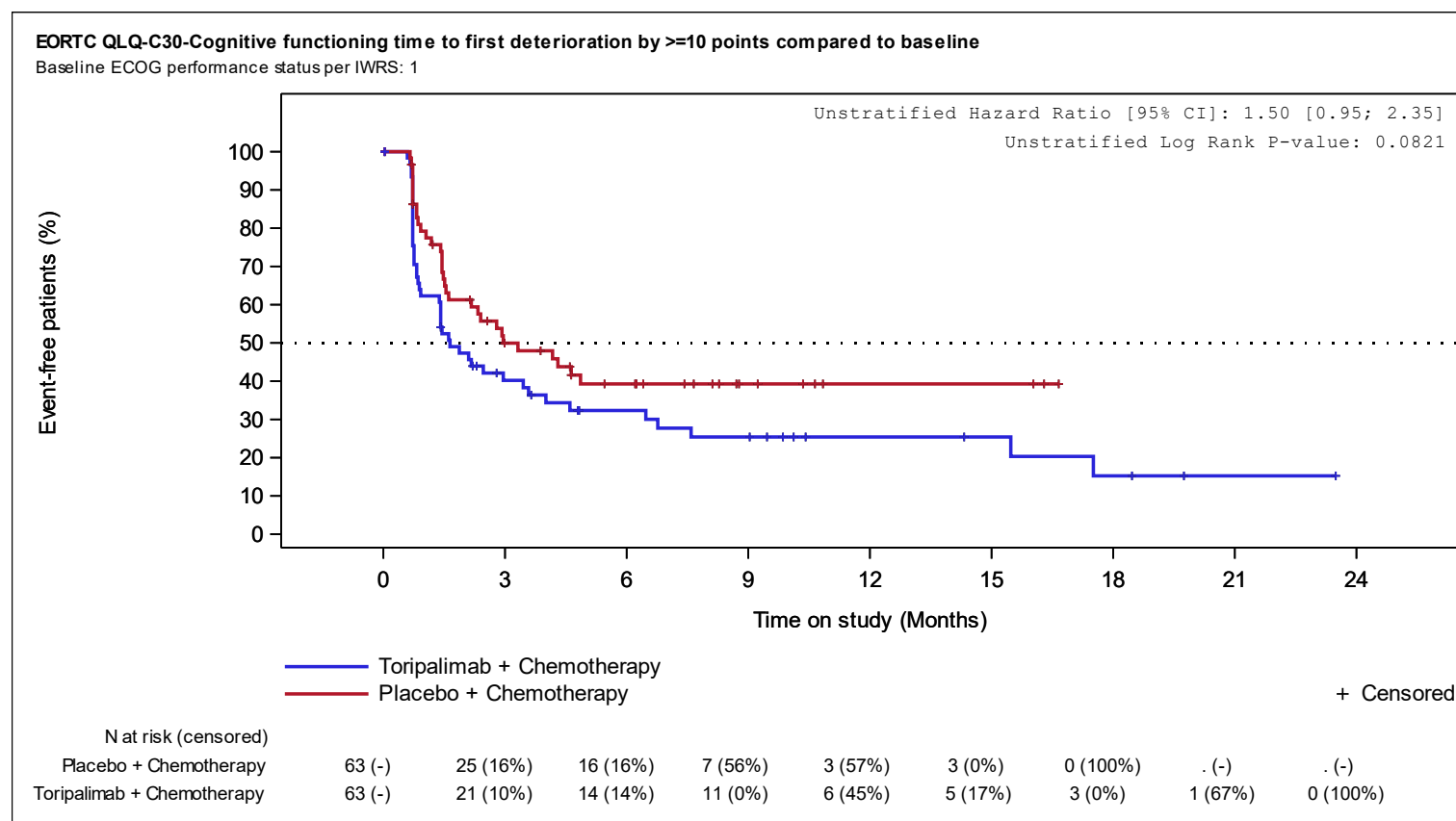
Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala kognitive Funktion (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

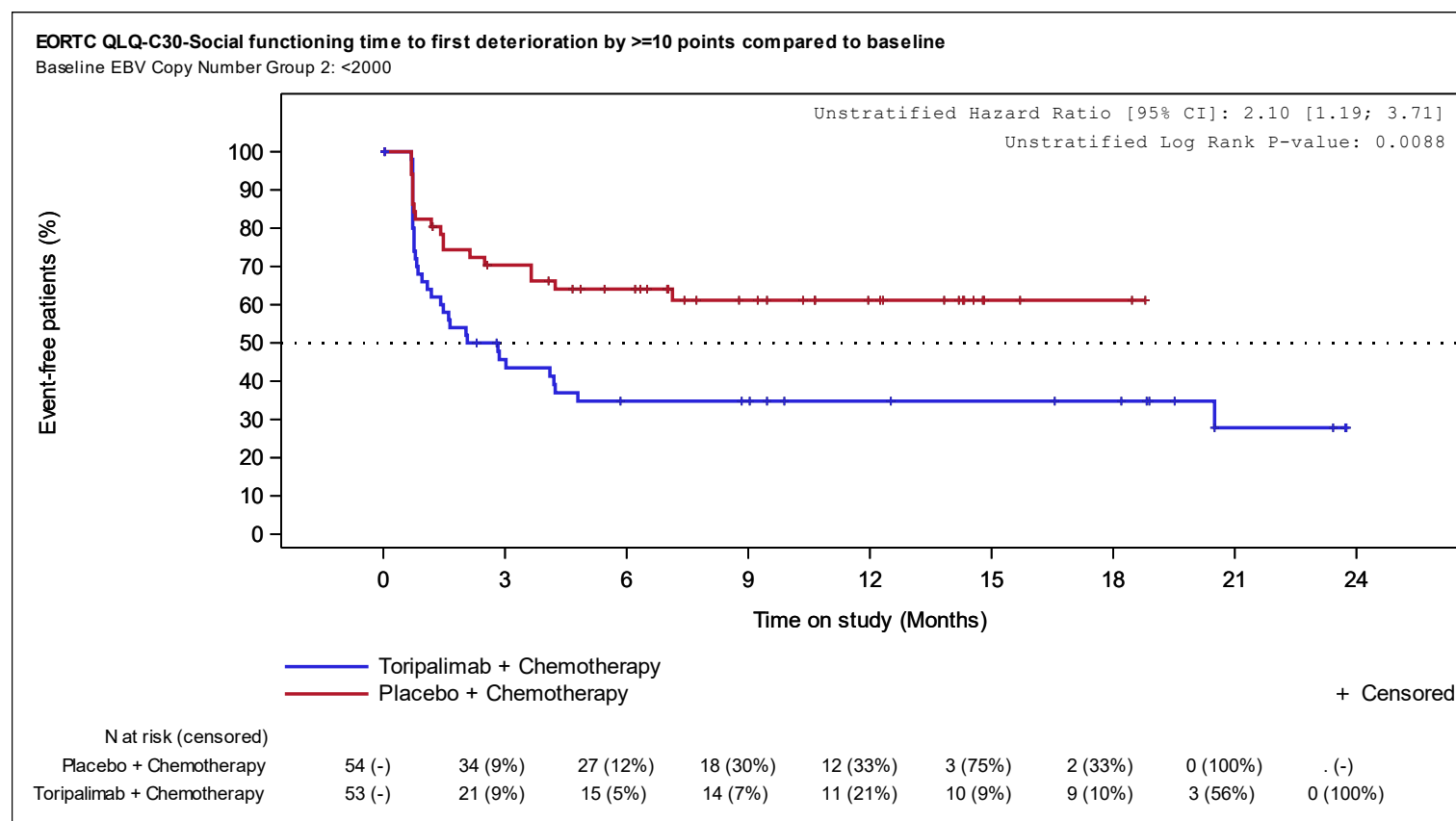
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Soziale Funktion aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: EBV-Kopienzahl							
< 2.000	33/53 (62,3)	2,45 [1,08; 4,80]	19/54 (35,2)	n.b. [4,24; n.b.]	2,10 [1,19; 3,71]	0,0088	0,0259
≥ 2.000	46/92 (50,0)	4,80 [2,86; n.b.]	42/89 (47,2)	7,79 [2,10; n.b.]	0,98 [0,64; 1,49]	0,9206	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
EBV: Epstein-Barr-Virus; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Soziale Funktion“ zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „EBV-Kopienzahl“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

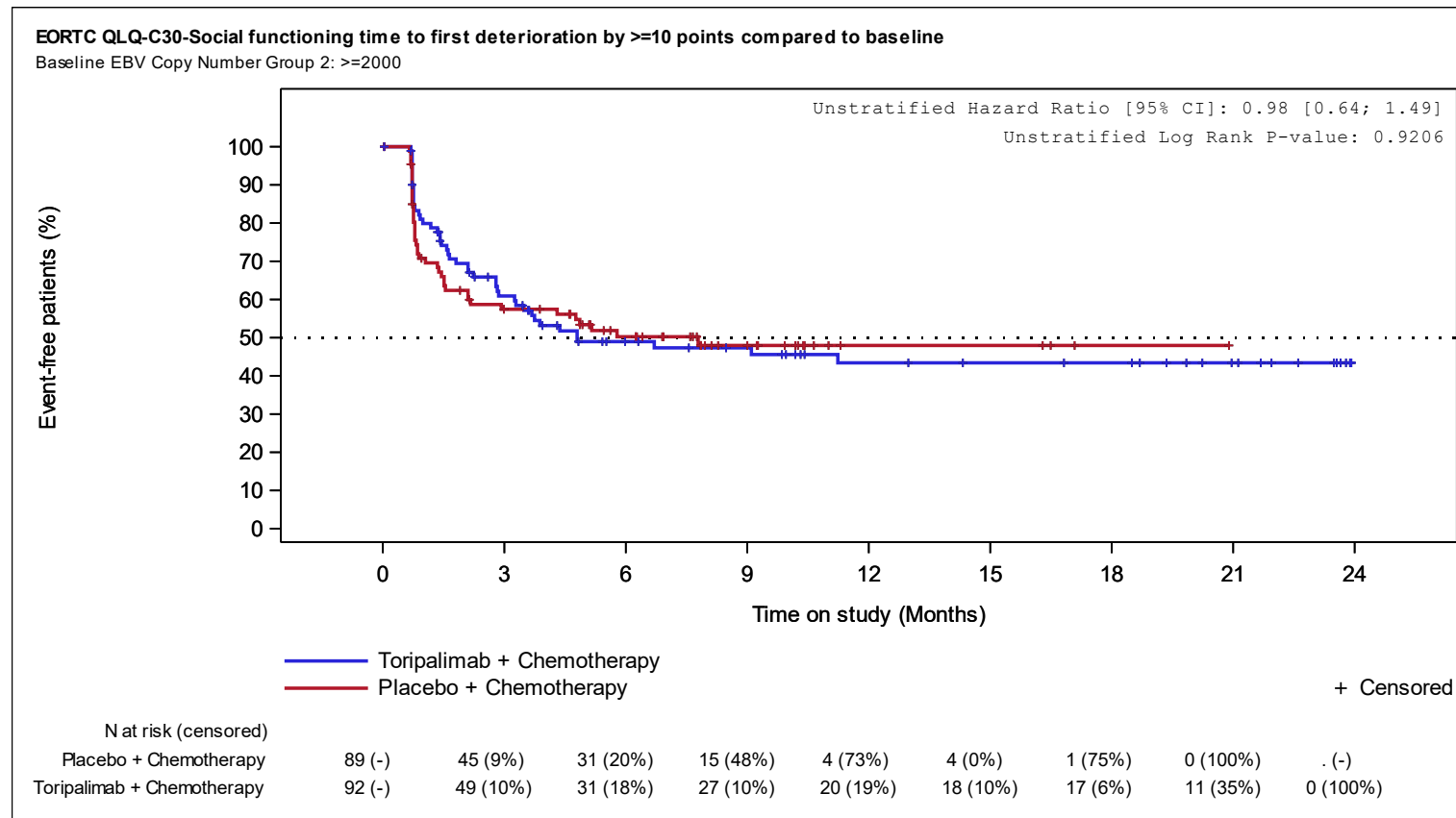
In der Subgruppe „EBV-Kopienzahl: < 2.000“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala soziale Funktion (EBV-Kopienzahl: < 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala soziale Funktion (EBV-Kopienzahl: ≥ 2.000) des Endpunkts EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

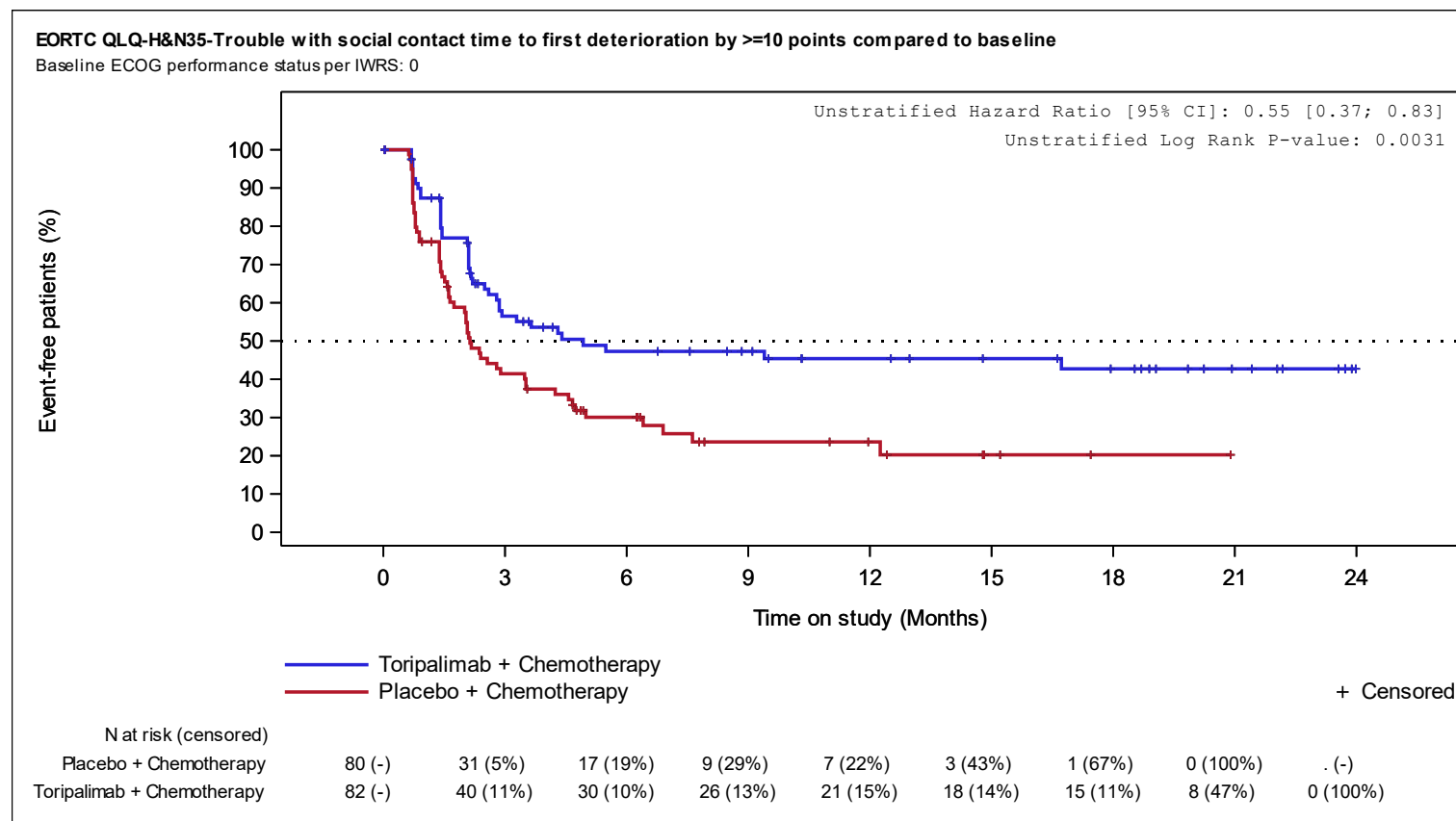
Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Probleme mit Sozialkontakten aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - H&N35 – Probleme mit Sozialkontakten; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	41/82 (50,0)	4,93 [2,79; n.b.]	57/80 (71,3)	2,14 [1,61; 3,52]	0,55 [0,37; 0,83]	0,0031	0,0372
1	37/63 (58,7)	2,10 [1,45; 6,05]	33/63 (52,4)	2,37 [1,51; n.b.]	1,10 [0,69; 1,77]	0,6910	
Datenschnitt: 08.06.2021							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ- H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).							

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Probleme mit Sozialkontakten zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

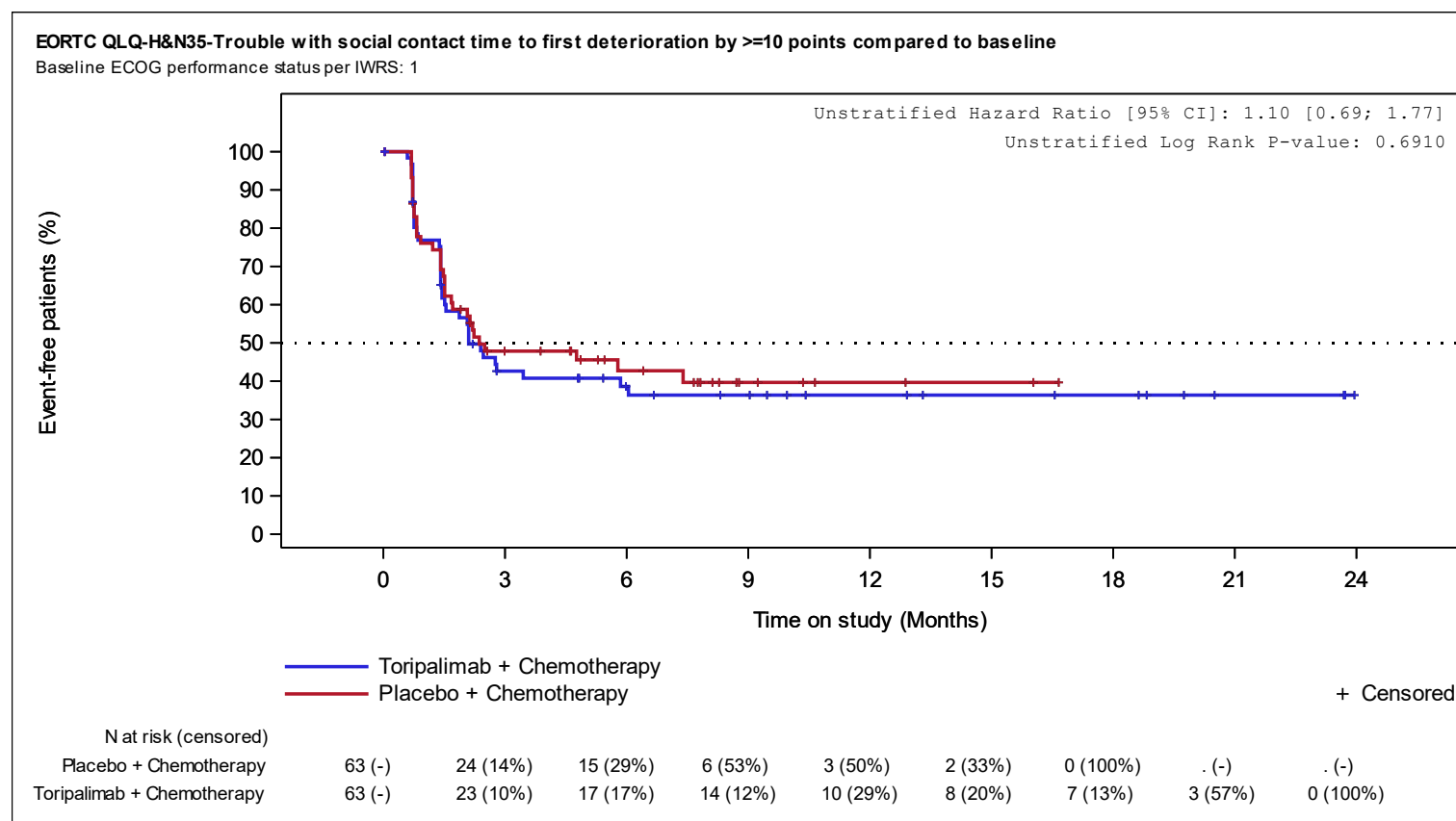
In der Subgruppe „0“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala Probleme mit Sozialkontakten (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Verminderte Sexualität aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Zeit bis zur ersten Verschlechterung							
EORTC QLQ - H&N35 – Verminderte Sexualität; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	43/82 (52,4)	4,21 [2,79; n.b.]	51/80 (63,8)	3,06 [1,54; 4,67]	0,78 [0,52; 1,17]	0,2222	0,0484
1	37/63 (58,7)	1,64 [1,41; n.b.]	28/63 (44,4)	4,27 [1,68; n.b.]	1,48 [0,90; 2,42]	0,1237	

Datenschnitt: 08.06.2021

a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.

b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.

c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.

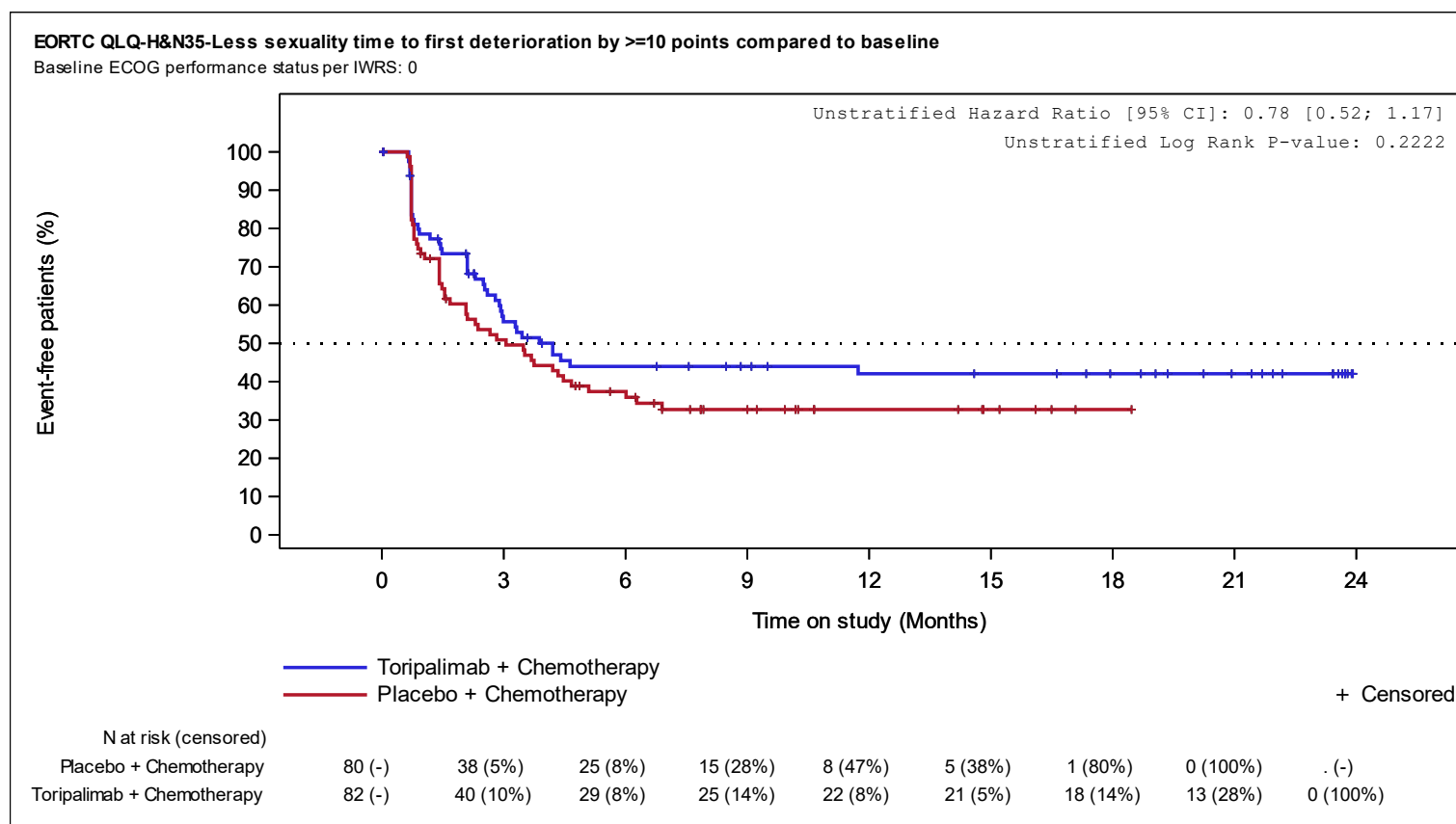
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.

f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ- H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).

Für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Verminderte Sexualität zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“ in der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“.

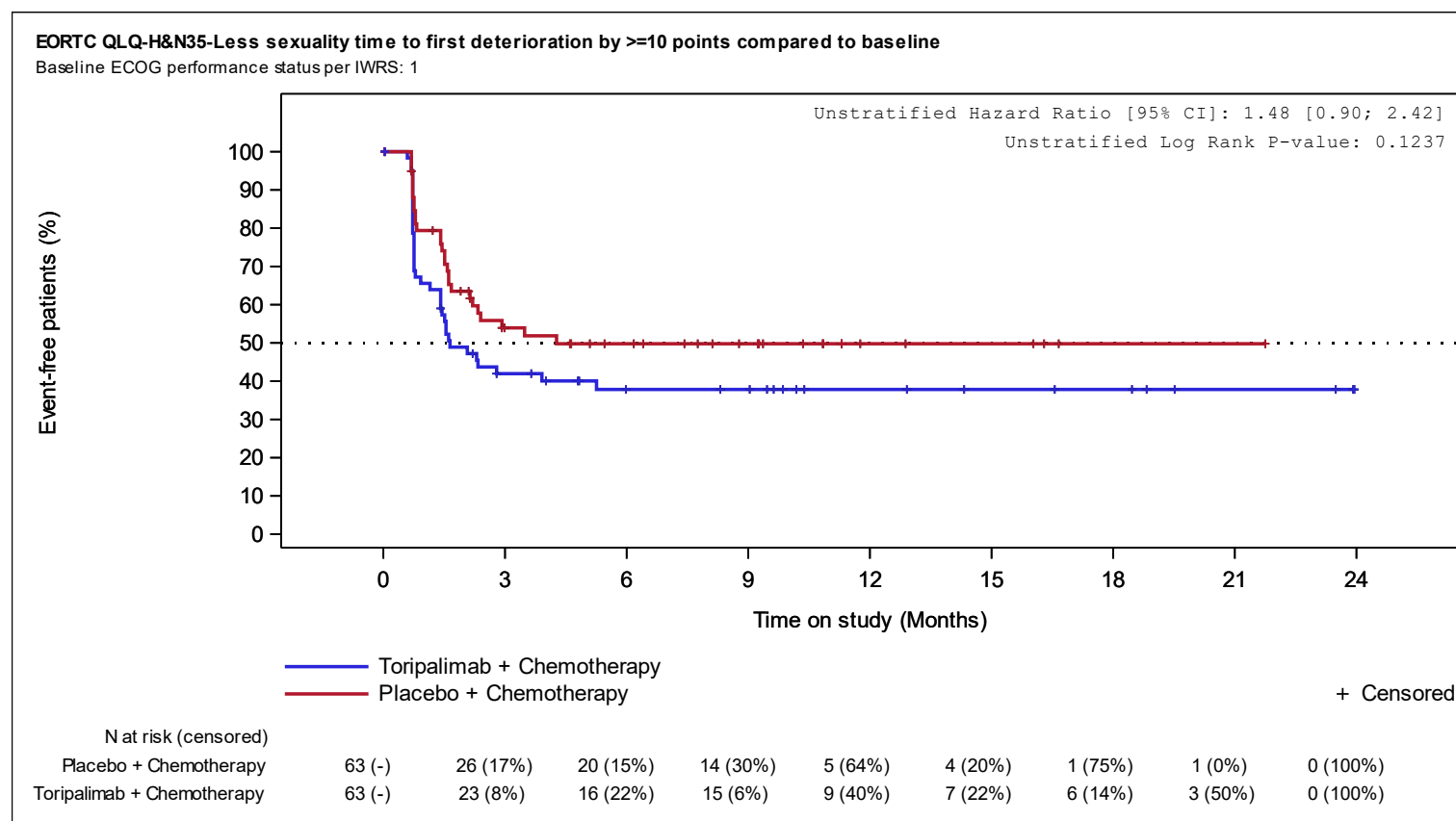
In der Subgruppe „0“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und ebenso nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala verminderte Sexualität (ECOG-PS nach IWRS: 0) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für die Subskala verminderte Sexualität (ECOG-PS nach IWRS: 1) des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Datenschnitt: 08.06.2021

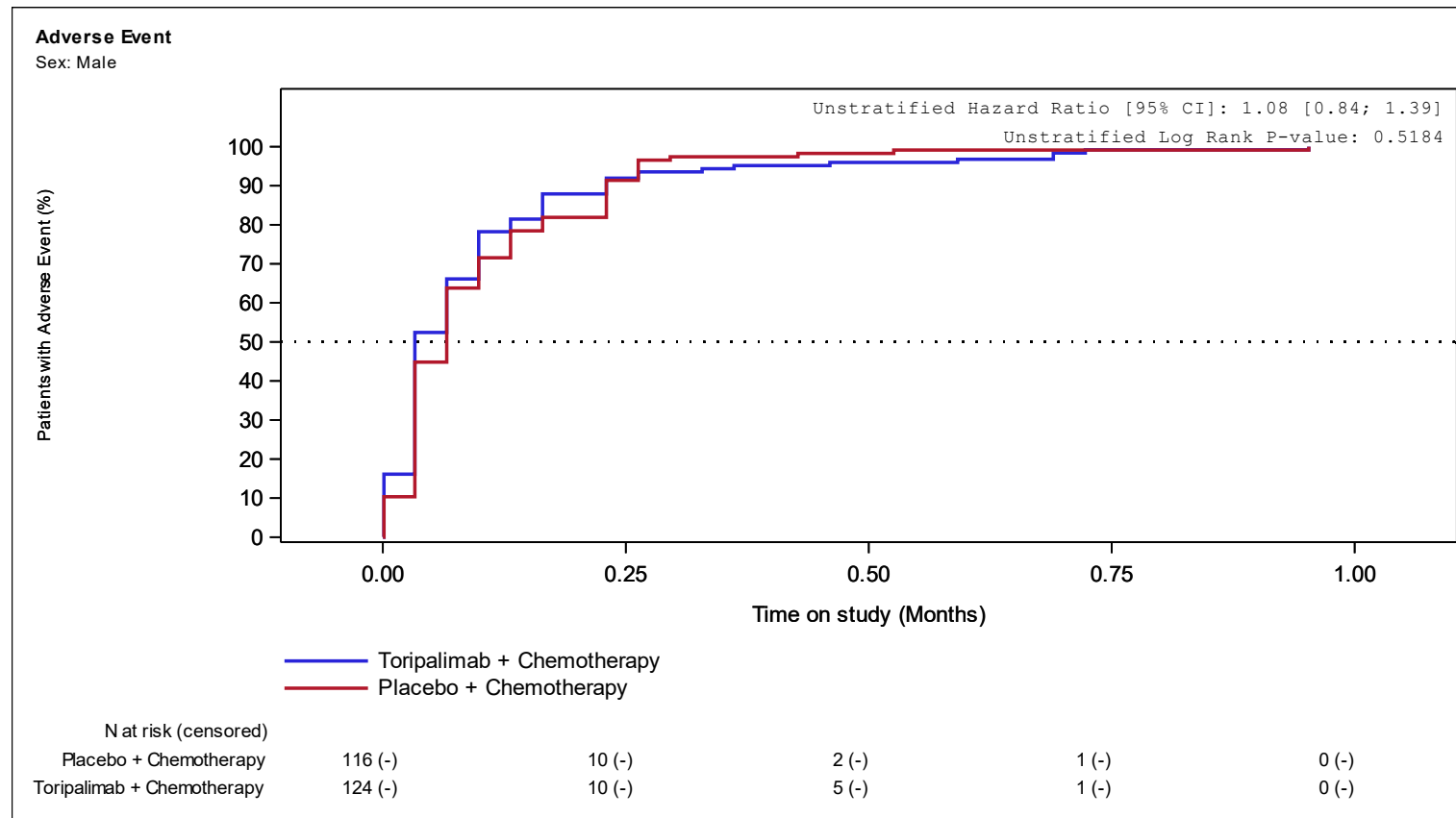
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Sicherheit – RCT

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Jegliche UE; Subgruppe: Geschlecht							
Männer	124/124 (100,0)	0,03 [0,03; 0,07]	116/116 (100,0)	0,07 [0,03; 0,07]	1,08 [0,84; 1,39]	0,5184	0,0271
Frauen	22/22 (100,0)	0,07 [0,03; 0,13]	27/27 (100,0)	0,03 [0,03; 0,07]	0,55 [0,30; 0,99]	0,0438	
Datenschnitt: 08.05.2022							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); UE: Unerwünschtes Ereignis.							

Für den Endpunkt jegliche UE zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“.

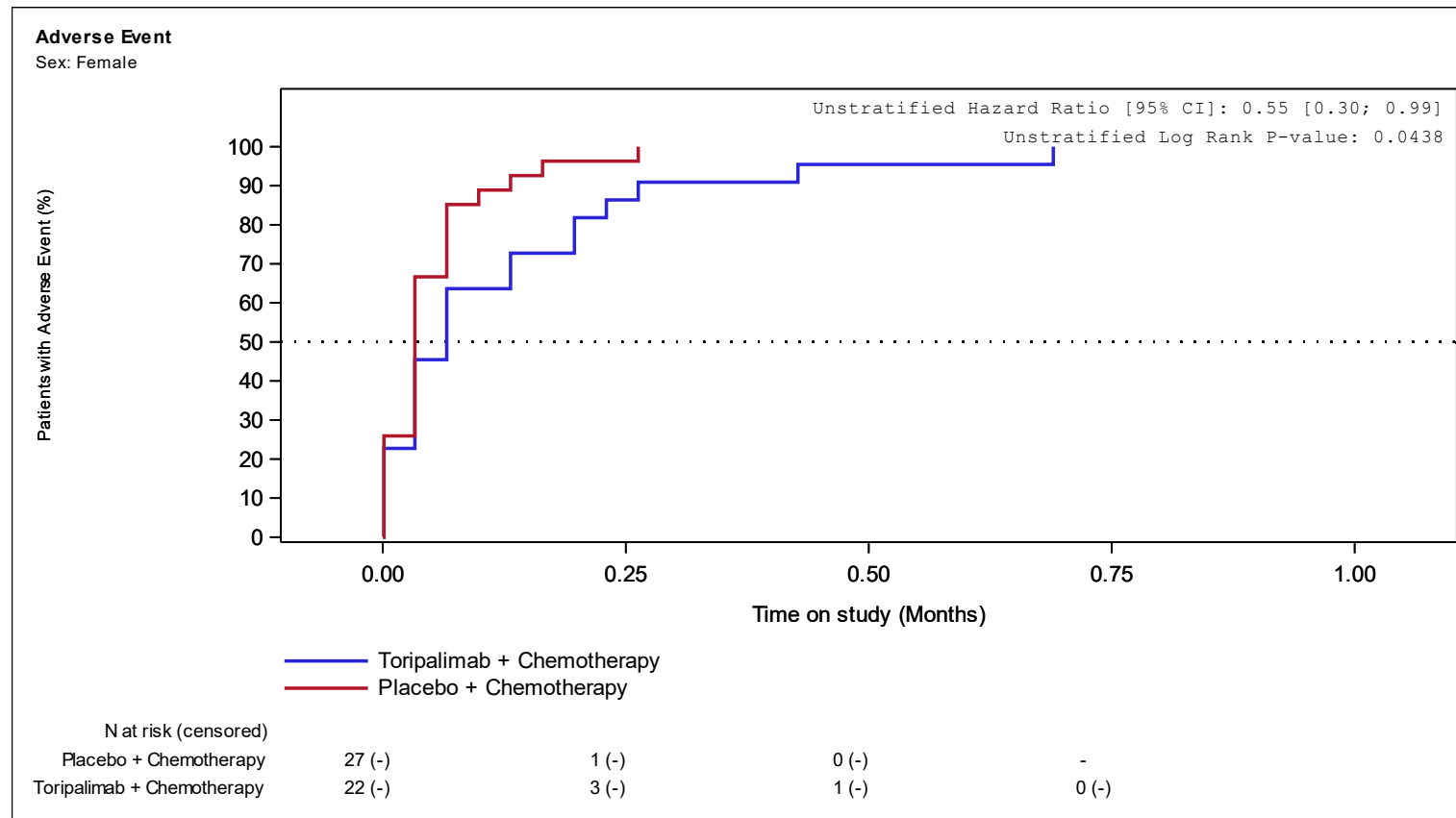
In der Subgruppe „Männer“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant. In der Subgruppe „Frauen“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse (Geschlecht: Männer) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse (Geschlecht: Frauen) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

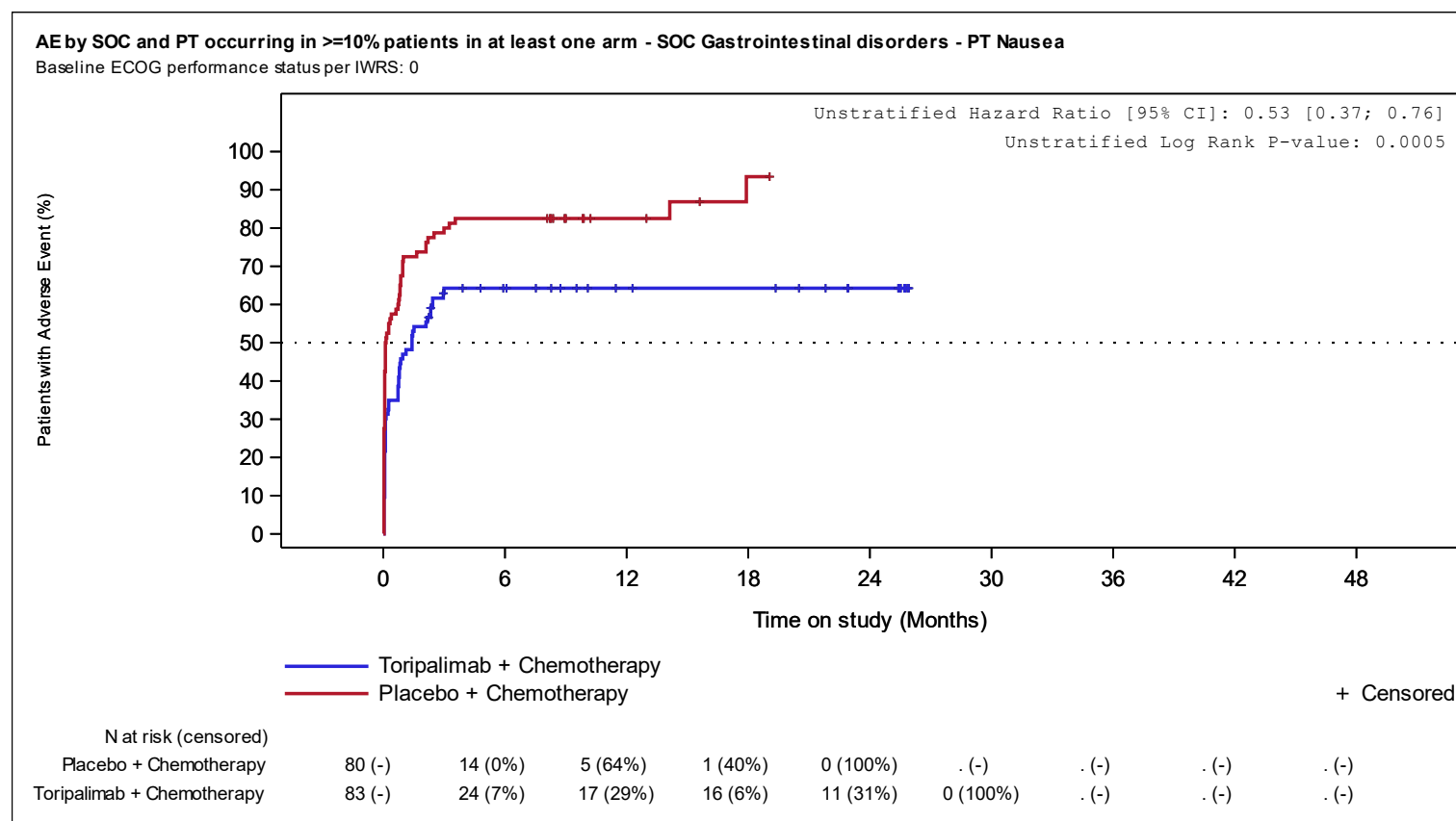
Datenschnitt: 08.05.2022

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert
Jegliche UE nach SOC/PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit; Subgruppe: ECOG-PS nach IWRS							
0	53/83 (63,9)	1.41 [0,76; 2,43]	68/80 (85,0)	0,12 [0,07; 0,76]	0.53 [0,37; 0,76]	0,0005	0,0266
1	50/63 (79,4)	0.16 [0,07; 0,76]	53/63 (84,1)	0.26 [0,07; 0,85]	0.98 [0,66; 1,44]	0,8768	
Datenschnitt: 08.05.2022							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio;							
KI: Konfidenzintervall; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem);							
N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA;							
UE: Unerwünschtes Ereignis.							

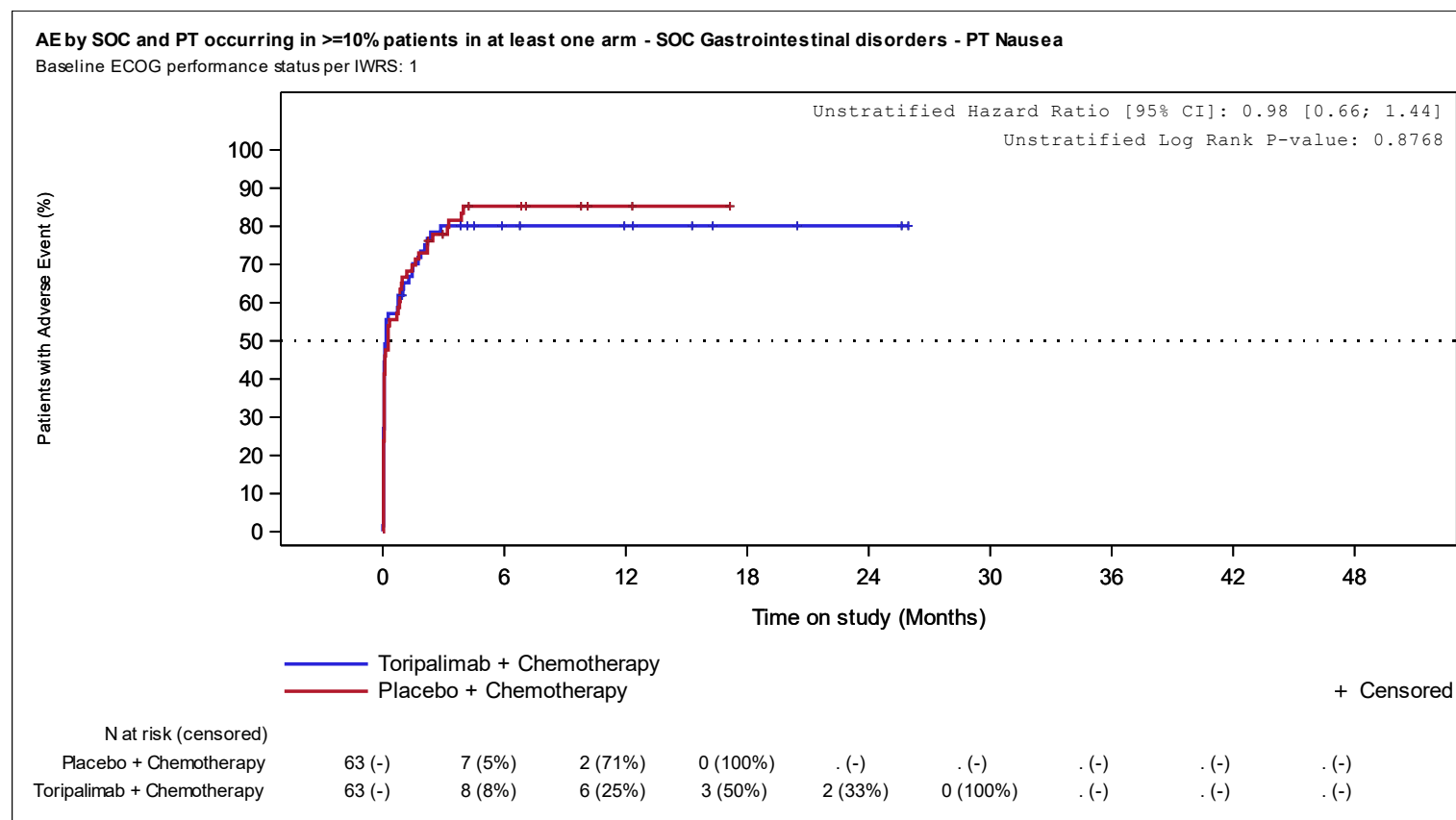
Für den Endpunkt jegliche UE nach SOC/PT – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „ECOG-PS nach IWRS“.

In der Subgruppe „0“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zugunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „1“ war der Effekt ebenso gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit (ECOG-PS nach IWRS: 0) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

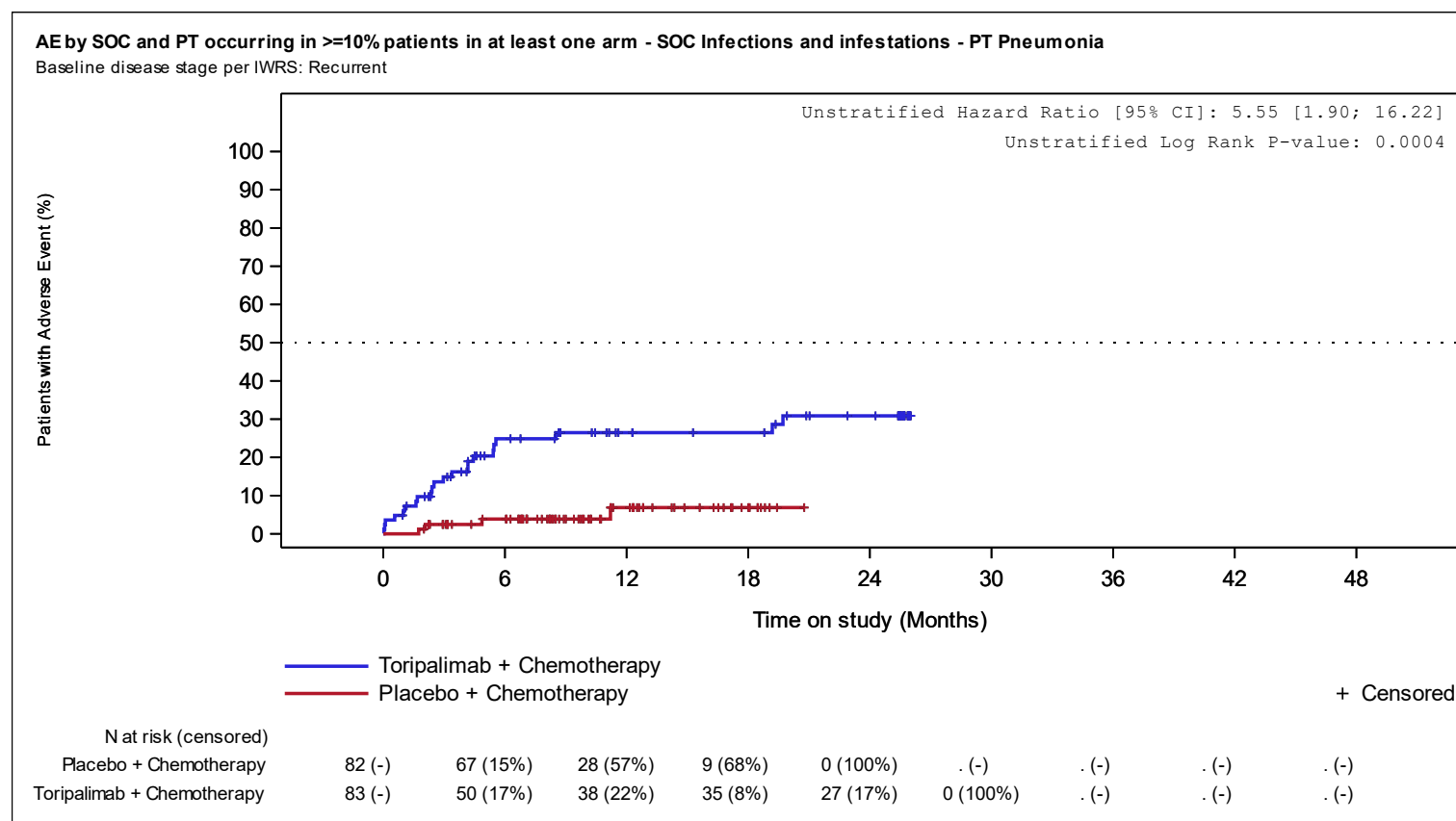
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit (ECOG-PS nach IWRS: 1) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population
Datenschnitt: 08.05.2022

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
UE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie; Subgruppe: Krankheitsstadium nach IWRS							
Rezidivierend	22/83	n.e. [n.b.; n.b.]	4/82	n.e. [n.b.; n.b.]	5,55 [1,90; 16,22]	0,0004	0,0076
Metastasiert	4/63	n.e. [n.b.; n.b.]	6/61	n.e. [n.b.; n.b.]	0,64 [0,18; 2,25]	0,479	
Datenschnitt: 08.05.2022							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem);							
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis.							

Für den Endpunkt UE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstadium nach IWRS“.

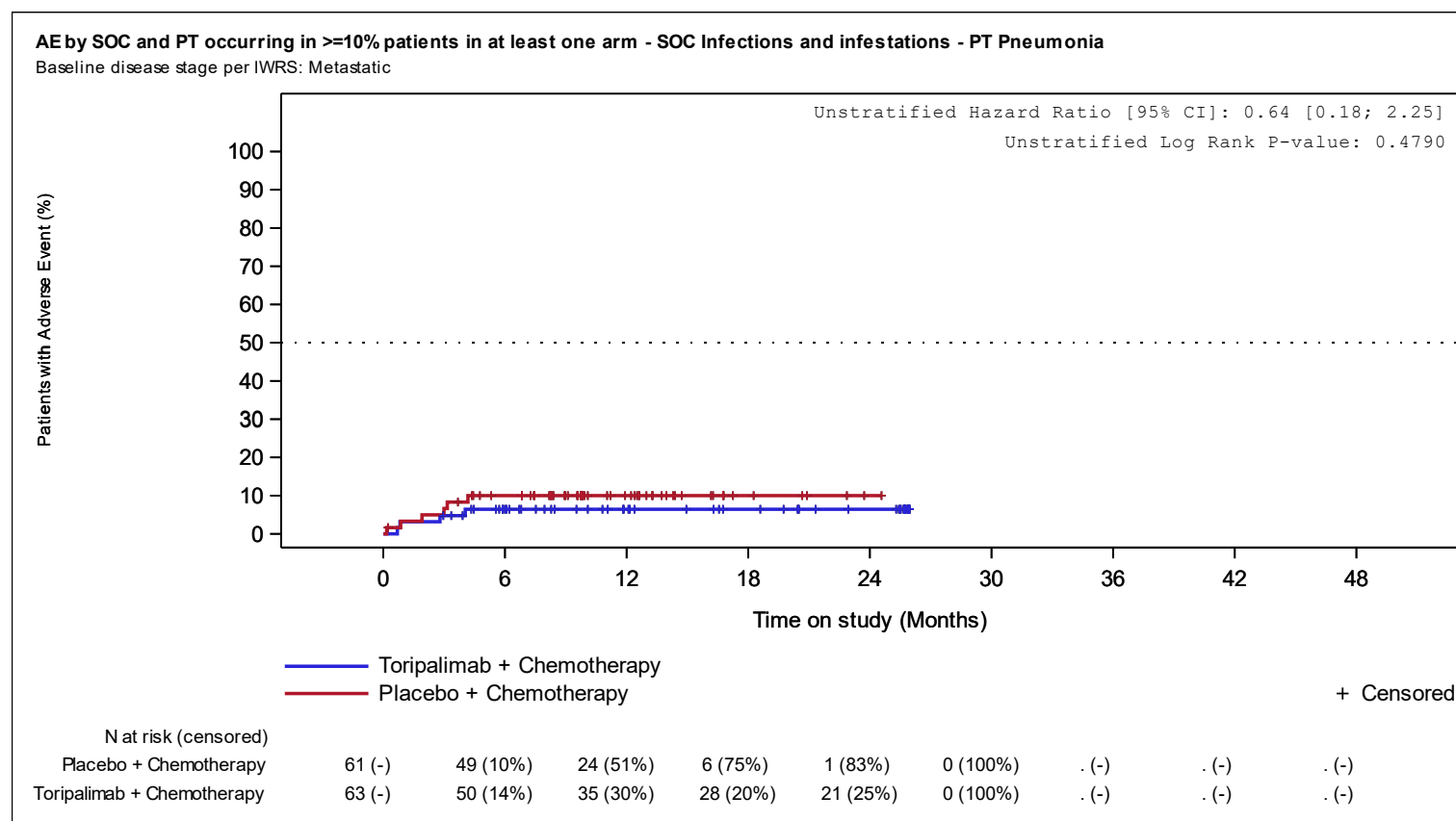
In der Subgruppe „Rezidivierend“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „Metastasiert“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

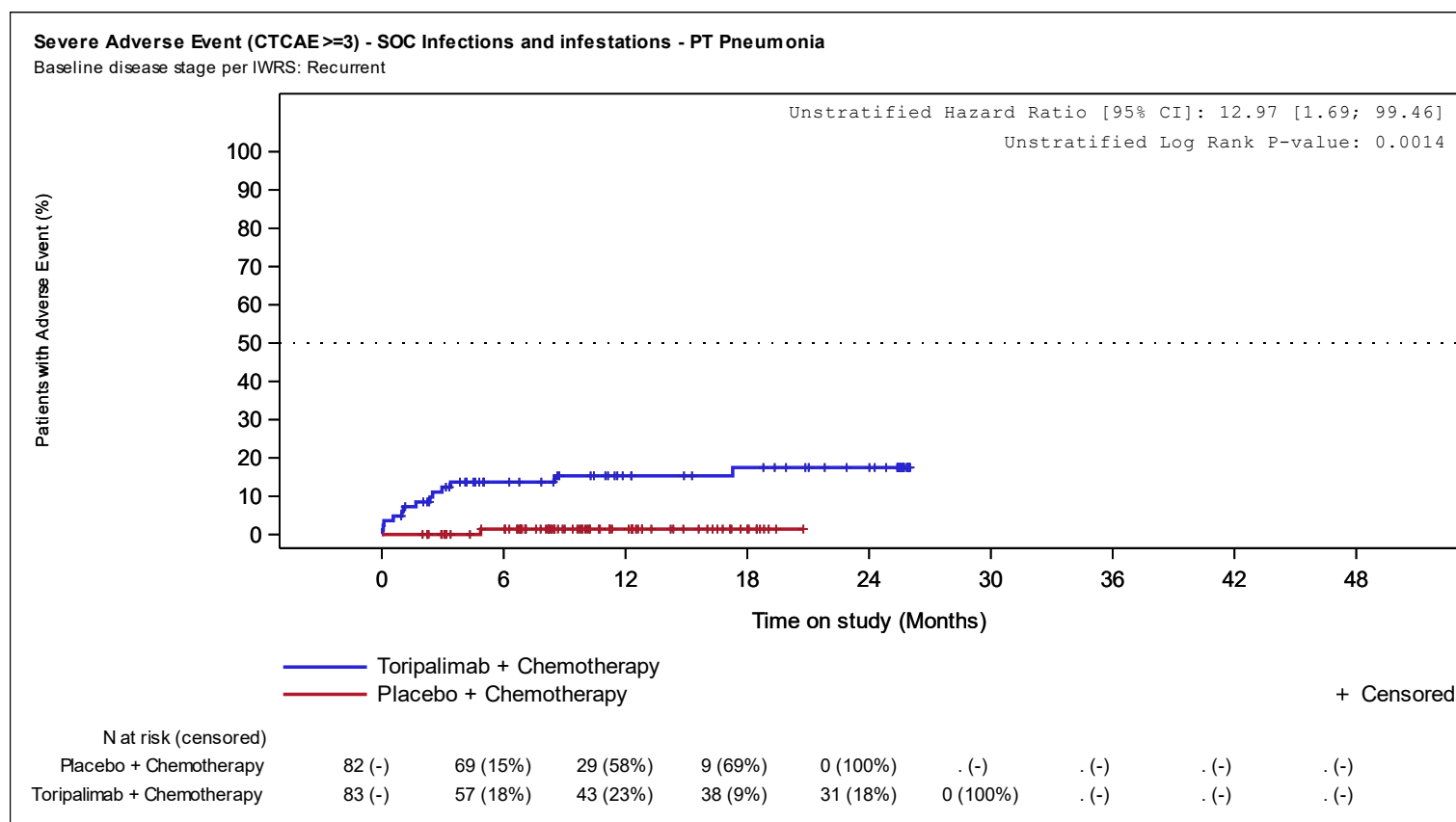
Datenschnitt: 08.05.2022

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie; Subgruppe: Krankheitsstadium nach IWRS							
Rezidivierend	18/83	n.e. [n.b.; n.b.]	1/82	n.e. [n.b.; n.b.]	13,93 [1,82; 99,99]	0,0008	0,0340
Metastasiert	1/63	n.e. [n.b.; n.b.]	4/61	n.e. [n.b.; n.b.]	0,24 [0,03; 2,13]	0,1621	
Datenschnitt: 08.05.2022							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis.							

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstadium nach IWRS“.

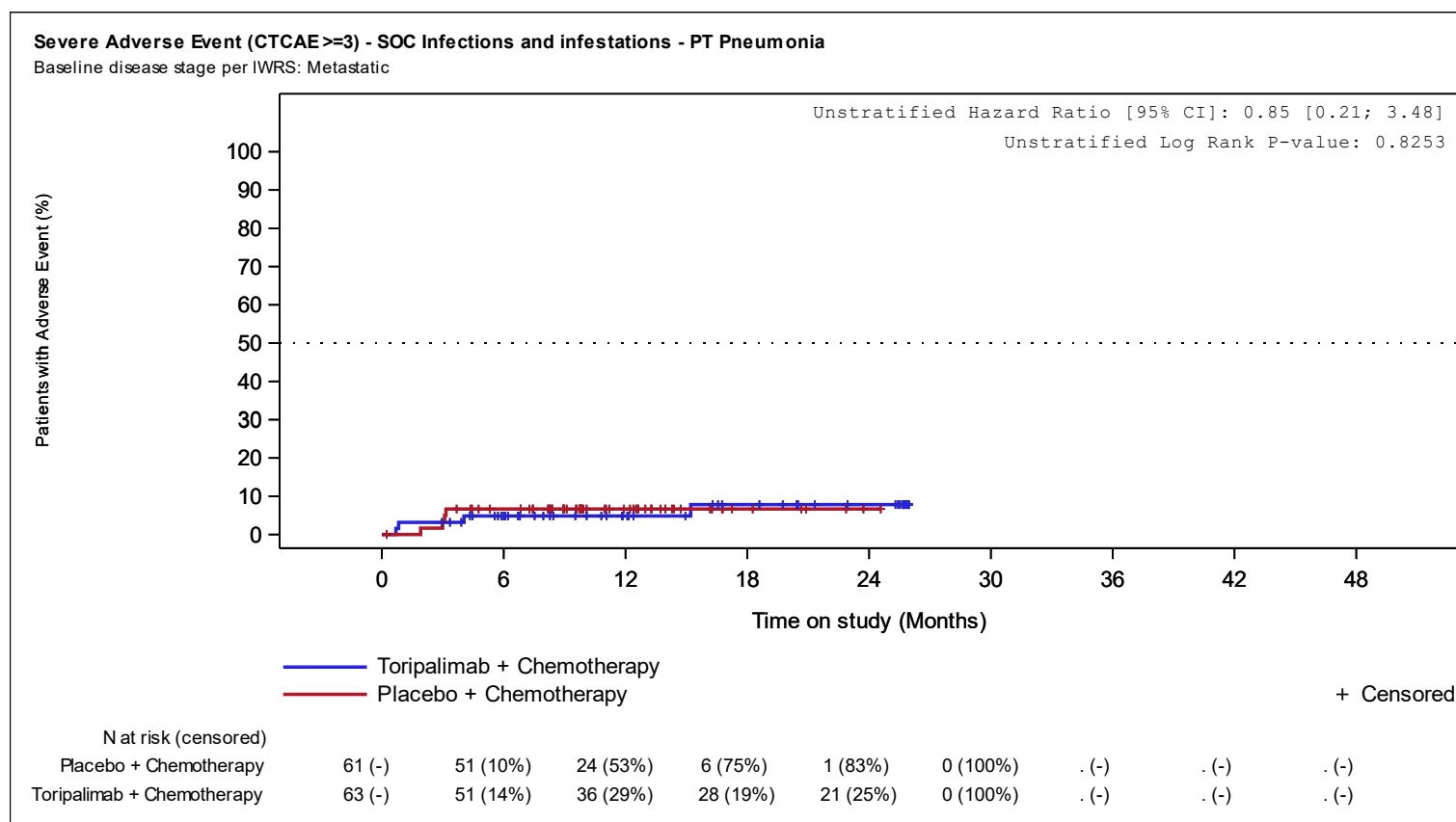
In der Subgruppe „Rezidivierend“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „Metastasiert“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

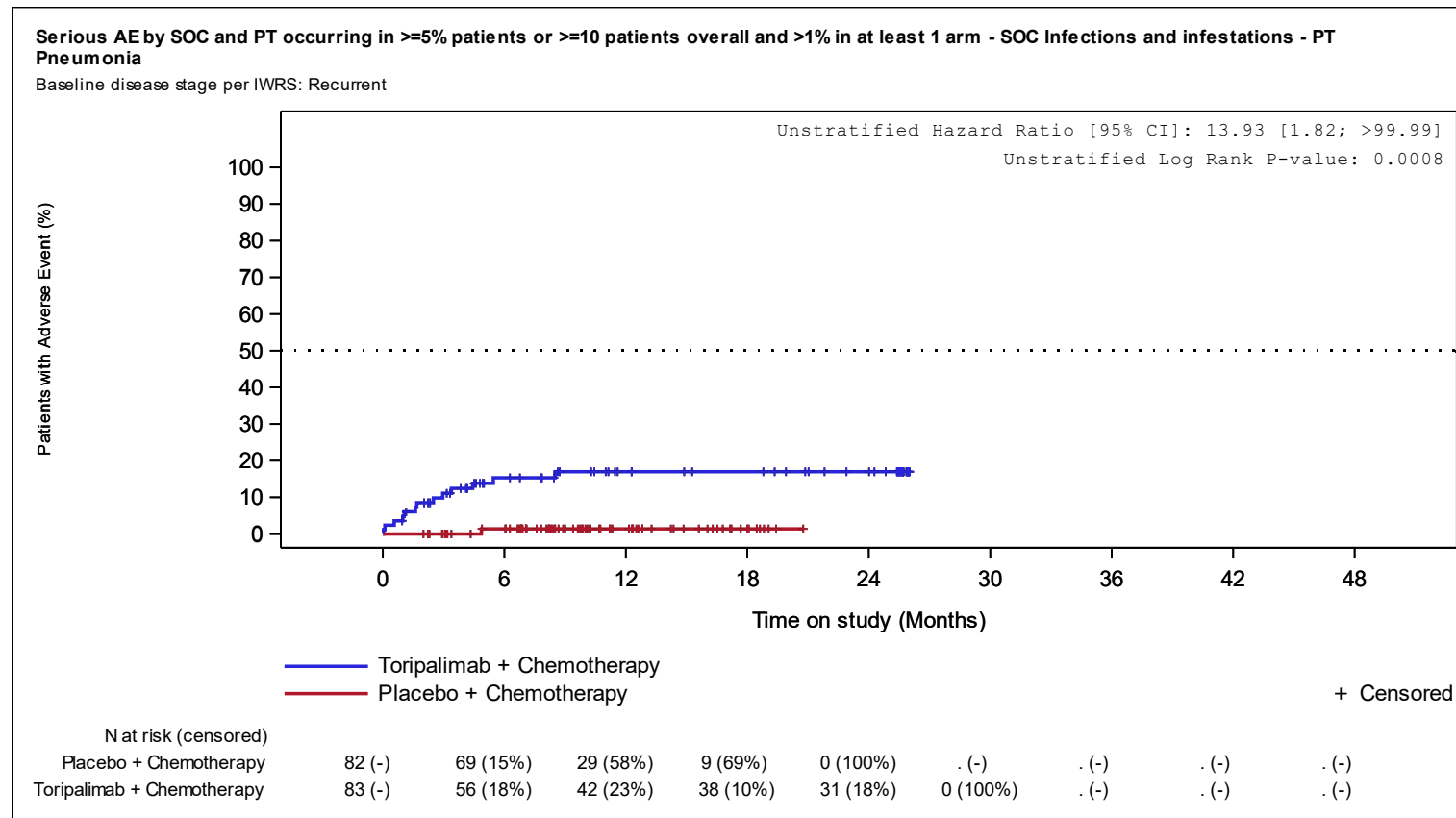
Datenschnitt: 08.05.2022

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Toripalimab + Chemotherapie ^a		Placebo + Chemotherapie ^b		Toripalimab + Chemotherapie ^a vs. Placebo + Chemotherapie ^b		Interaktion
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e	p-Wert ^f
SUE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie; Subgruppe: Krankheitsstadium nach IWRS							
Rezidivierend	13/83	n.e. [n.b.; n.b.]	1/82	n.e. [n.b.; n.b.]	12.97 [1,69; 99,46]	0,0014	0,0340
Metastasiert	4/63	n.e. [n.b.; n.b.]	4/61	n.e. [n.b.; n.b.]	0.85 [0,21; 3,48]	0,8253	
Datenschnitt: 08.05.2022							
a: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.							
b: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.							
c: Median und 95 %-KI wurden mithilfe eines Produkt-Limit-Schätzmodells zur Überlebensanalyse nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.							
d: Das HR wurde mithilfe des Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Zur Behandlung von Bindungen wurde die Methode von Efron verwendet.							
e: Der p-Wert wurde mithilfe eines 2-seitigen Log-Rank-Tests berechnet.							
f: Der Interaktions-p-Wert wurde aus dem Interaktionseffekt zwischen Subgruppe und Behandlung im Cox-Modell für proportionale Risiken abgeleitet.							
HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; n.e.: Nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.							

Für den Endpunkt SUE nach SOC/PT – Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie zeigte ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstadium nach IWRS“.

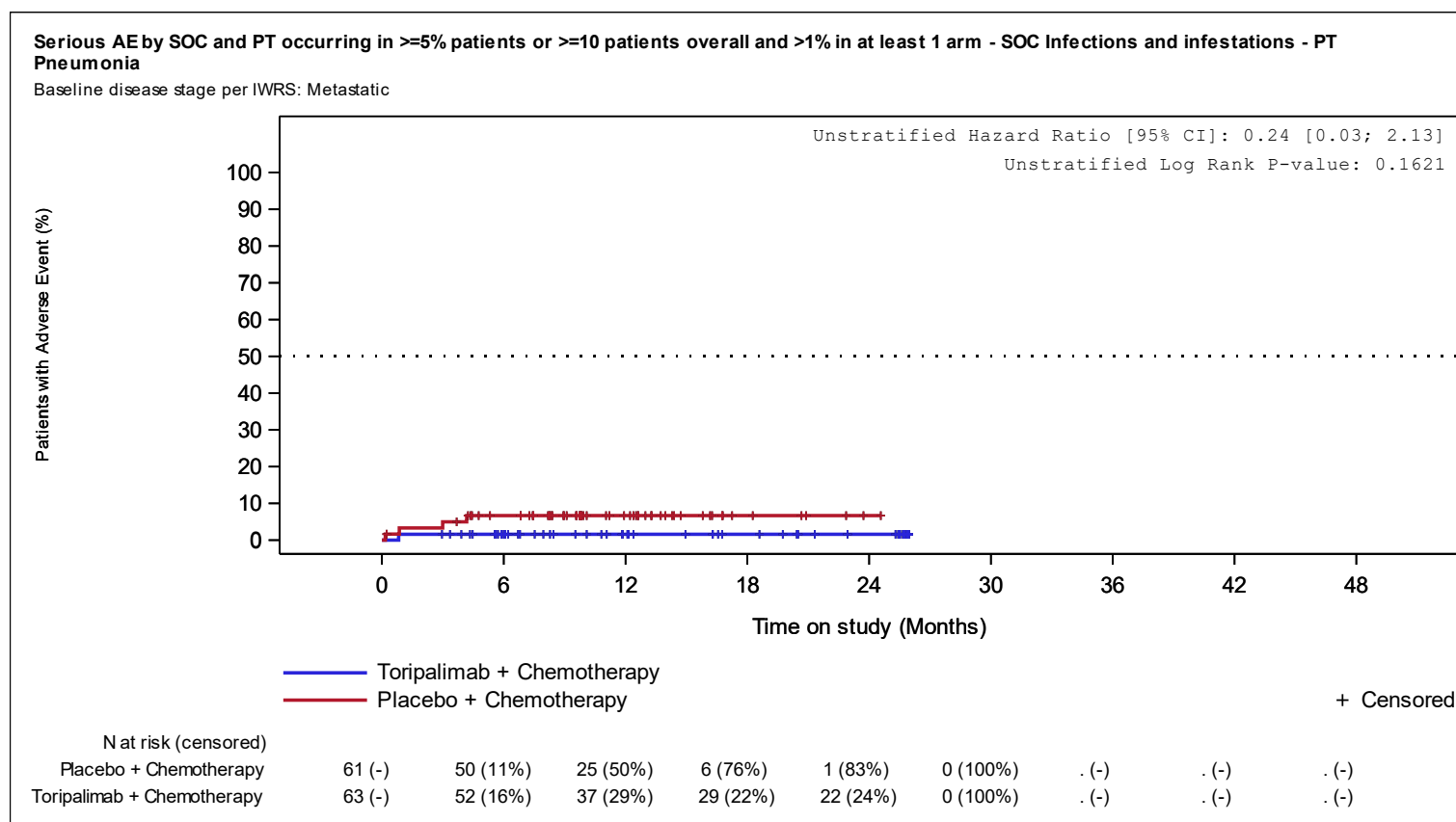
In der Subgruppe „Rezidivierend“ war der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und zuungunsten von Toripalimab statistisch signifikant. In der Subgruppe „Metastasiert“ war der Effekt nicht gleichgerichtet zur Hauptanalyse und nicht statistisch signifikant.



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Rezidivierend) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022



The proportion of censored patients (%) at each time point was calculated as the number of patients censored since the previous time point divided by the number of patients at risk at the previous time point. Thus, the percentage reflects the proportion of patients newly censored during each interval, relative to those at risk at the start of the interval.

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve aus Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Pneumonie (Krankheitsstadium nach IWRS: Metastasiert) aus RCT (JUPITER-02) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

Datenschnitt: 08.05.2022

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine Studie (JUPITER-02) zur Bewertung zur Verfügung steht.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche

herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-80: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-82 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-84 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-87 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Toripalimab. Toripalimab wird in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom angewendet [3].

Die Evidenzgrundlage bildet die Phase III-Studie JUPITER-02, eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Gemäß der Verfo des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) ist die Studie JUPITER-02 der Evidenzstufe Ib zuzuordnen und stellt damit die höchste verfügbare Evidenzstufe für Einzelstudien dar.

Die Studie JUPITER-02 vergleicht Toripalimab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. Damit entspricht der Vergleichsarm der vom G-BA festgelegten zVT [49]. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte somit auf Basis einer hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Studie.

Die Randomisierung wurde mittels eines computerbasierten IWRS durchgeführt, das sowohl eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz als auch eine verdeckte Gruppeneinteilung gewährleistete. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering einzustufen. Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung und die methodische Umsetzung sind geeignet, Ergebnisse mit hoher interner Validität und Ergebnissicherheit zu liefern.

Bis zur Interimsanalyse des Endpunkts PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) waren die Studienteilnehmer sowie das behandelnde Personal verblindet. Nach der Entblindung wurde zur Minimierung potenzieller Verzerrungen bei den Wirksamkeitsendpunkten die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur PD durch ein IRC vorgenommen. Die Bewertung erfolgte auf Basis objektiver Kriterien gemäß RECIST v1.1. Für die patientenberichteten Endpunkte (EORTC QLQ - C30 und EORTC QLQ - H&N35) sowie die Sicherheitsendpunkte jegliche UE und therapieabbruchbedingte UE kann jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nach Entblindung die Wahrnehmung beeinflussen könnte.

In der Studie JUPITER-02 wurde Toripalimab gemäß Fachinformation verabreicht. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurde die gesamte Studienpopulation der Studie JUPITER-02 herangezogen. Obwohl die Studie JUPITER-02 ausschließlich asiatische Patienten einschloss, sind die Ergebnisse aufgrund vergleichbarer biologischer Merkmale des Nasopharynxkarzinoms sowie des Wirkmechanismus von PD-1-Inhibitoren wie Toripalimab

populationsübergreifend vergleichbar und unabhängig von ethnischer Herkunft wirksam. Die Ergebnisse der Studie JUPITER-02 lassen sich daher auf die europäische Versorgungspraxis übertragen. Detaillierte Informationen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JUPITER-02 auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Toripalimab stützt sich auf patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. Die herangezogenen Endpunkte gelten im vorliegenden Anwendungsgebiet als etabliert, valide und patientenrelevant. Sie wurden nach standardisierten Kriterien erhoben und unter Anwendung geeigneter Analysemethoden ausgewertet, wie in Abschnitt 4.2.5.2.2 näher begründet wird.

In der Gesamtschau ist die Aussagesicherheit der Nachweise aus dem direkten Vergleich von Toripalimab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin, im vorliegenden Anwendungsgebiet als hoch einzuschätzen. Dementsprechend sind Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen als Hinweis zu bewerten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Toripalimab umfasst die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.

Das Nasopharynxkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der im oberen Teil des Rachens hinter der Nase entsteht. Die Erkrankung verursacht meist unspezifische Symptome und wird daher häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Typische Beschwerden sind Nasenbluten, Hörstörungen, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle und schmerzlose Halslymphknotenschwellungen. Letztere treten bei etwa 70 % der Patienten bereits bei Erstdiagnose auf (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1).

Das Nasopharynxkarzinom geht mit deutlich eingeschränkter Lebensqualität und Lebenserwartung einher. Die Prognose hängt vom Stadium, histologischen Subtyp und EBV-DNA-Titer ab und ist wegen der meist späten Diagnosestellung oft ungünstig. Bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom ist eine Heilung in der Regel nicht mehr zu erwarten. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern sowie tumorbedingte Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern oder möglichst lange zu erhalten.

Es besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für diese Patientengruppe, da die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland bislang limitiert sind. Die Kombination aus Toripalimab mit Cisplatin und Gemcitabin deckt diesen therapeutischen Bedarf, da sie das Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom gegenüber dem bisherigen Therapiestandard nachweislich deutlich verbessert (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2).

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des jeweils reifsten Datenschnitts dargestellt:

- Für das PFS, das Tumoransprechen und die PRO wurde der Datenschnitt vom 08.06.2021 herangezogen.
- Für die Verträglichkeitsanalyse wurde der Datenschnitt vom 08.05.2022 verwendet.
- Für das Gesamtüberleben wurde der Datenschnitt vom 18.11.2022 herangezogen. Zusätzlich wurde die langfristige Nachbeobachtung über 6 Jahre dargestellt, die dem Datenschnitt vom 24.06.2025 entspricht.

Die nachfolgende Tabelle 4-90 fasst die bewertungsrelevanten Ergebnisse der Hauptanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens zusammen.

Die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden anschließend beschrieben.

Tabelle 4-90: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab + Chemotherapie gegenüber der zVT Placebo + Chemotherapie auf Endpunktebene – JUPITER-02

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95 %-KI]		Effektschät- zer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Toripalimab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^c		
Mortalität				
Gesamtüberleben ^d	68 (46,6) 64,79 [38,83; n.b.]	88 (61,5) 33,74 [26,68; 44,19]	HR: 0,62 [0,45; 0,85] 0,0027	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	57 (39,0) n.b. [38,7; n.b.]	76 (53,1) 33,7 [27,0; 44,2]	HR: 0,63 [0,45; 0,89] 0,0083	
Morbidität				
PFS ^e	63 (43,2) 21,4 [11,7; n.b.]	87 (60,8) 8,3 [7,0; 9,8]	HR: 0,52 [0,37; 0,73] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Vollständiges Ansprechen ^e	39 (26,7)	19 (13,3)	RR : 2,00 [1,22; 3,27] 0,0045	
<i>EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)</i>				
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.				
<i>EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)</i>				
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand)</i>				Zusatznutzen nicht belegt
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben.				
<i>EORTC QLQ - H&N35 (Funktionsskalen)</i>				
Es liegen keine Daten vor, die eine valide Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erlauben				

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten ^a [95 %-KI]		Effektschät- zer [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Toripalimab + Chemotherapie ^b	Placebo + Chemotherapie ^c		
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse ^f				Zusatznutzen nicht belegt
Jegliche UE	146 (100) 0,03 [0,03; 0,07]	143 (100) 0,07 [0,03; 0,07]	HR: 0,98 [0,77; 1,24] 0,8626	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	131 (89,7) 0,67 [0,36; 0,82]	129 (90,2) 0,66 [0,46; 0,82]	HR: 1,02 [0,80; 1,30] 0,8424	
SUE	64 (43,8) n.e. [5,45; n.b.]	62 (43,4) n.e. [4,44; n.b.]	HR: 0,99 [0,69; 1,40] 0,9418	
UE, die zum Therapieabbruch führten	17 (11,6) n.e. [n.b.; n.b.]	7 (4,9) n.e. [n.b.; n.b.]	HR: 2,25 [0,92; 5,49] 0,0681	
a: Mediane Ereigniszeiten sind nur für Time-To-Event-Analysen dargestellt. b: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab. c: Placebo + Cisplatin + Gemcitabin für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo. d: Langfristige Nachbeobachtung über 6 Jahre vom 24.06.2025 und Datenschnitt vom 18.11.2022. e: Datenschnitt vom 08.06.2021 f: Datenschnitt vom 08.05.2022 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ - H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.e.: Nicht erreicht; n.b.: Nicht berechenbar; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

Mortalität

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Endpunkt dar [50]. Das Gesamtüberleben ist der Goldstandard zum Nachweis eines klinischen Nutzens in onkologischen Studien.

Toripalimab zeigte im Verlauf der Studie JUPITER-02 einen dauerhaften und statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem Placebo-Arm: Unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 38 % (HR = 0,62 [95 %-KI 0,45; 0,85]; p = 0,0027). Die langfristige Nachbeobachtung über 6 Jahre zeigte eine deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um fast 3 Jahre (31,05 Monate)

zugunsten von Toripalimab. Darüber hinaus nehmen die absoluten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den Behandlungsarmen im Zeitverlauf signifikant zu: von 13,7 % nach 24 Monaten auf 18,4 % nach 60 Monaten. Dies unterstreicht den anhaltenden und zunehmenden Langzeitnutzen der Kombinationstherapie mit Toripalimab.

Fazit Mortalität

Für die Nutzendimension **Mortalität** ergibt sich durch die nachhaltige und erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer eine bisher im Anwendungsgebiet nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Toripalimab gegenüber der zVT.

Morbidität

Die Kategorie Morbidität umfasst die patientenrelevanten Endpunkte PFS, vollständiges Ansprechen sowie die patientenberichtete Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 und des EORTC QLQ - H&N35.

Progressionsfreies Überleben

Neben dem eindeutig patientenrelevanten Ereignis des Todes ist auch das Fortschreiten der Erkrankung als klinisch bedeutsam zu bewerten. Eine PD geht häufig mit einer Verschlechterung der Symptome, einer reduzierten Lebensqualität, einer erhöhten psychischen Belastung sowie einer ungünstigeren Prognose einher [10]. Das PFS spiegelt daher einen hochrelevanten patientenrelevanten Endpunkt wider [15].

Konsistent mit der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlegenheit im Gesamtüberleben sowie im vollständigen Ansprechen, zeigte sich über beide Datenschnitte hinweg ein anhaltender und signifikanter Vorteil beim PFS. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (08.06.2021) war unter der Behandlung mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt um nahezu die Hälfte reduziert im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin (HR = 0,52 [95 %-KI: 0,37; 0,73]; $p < 0,0001$).

Dies bedeutet für die Patienten eine spürbar verlängerte Zeit ohne Krankheitsverschlechterung – ein zentraler Vorteil im klinischen Alltag. Da eine Verzögerung der PD typischerweise mit einer Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, wird unter Toripalimab ein wesentliches therapeutisches Ziel mit unmittelbarer Relevanz für den Patienten erreicht.

Vollständiges Ansprechen

Das Erreichen eines vollständigen Tumoransprechens bedeutet das vollständige Verschwinden aller Ziel- und Nicht-Zielläsionen. In der Onkologie stellt dies einen zentralen Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz dar, da es mit einer signifikant besseren Prognose und längerer progressionsfreier Zeit einhergeht und zur psychologischen Entlastung der Patienten beitragen kann [10, 21, 22].

Unter Toripalimab erreichten zum 2. Datenschnitt (08.06.2021) 26,7 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen gegenüber 13,3 % unter alleiniger Gabe von Cisplatin und Gemcitabin. Die Verdopplung der Chance auf eine vollständige Remission ($RR = 2,00$ [95 %-KI: 1,22; 3,27]; $p = 0,0045$) zeigt die ausgeprägte Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Toripalimab.

Während das vollständige Ansprechen das optimale Therapieziel darstellt, erlauben die ergänzenden Endpunkte des Tumoransprechens eine breitere Bewertung der Wirksamkeit, da sie auch Patienten einschließen, die zwar keine komplette Remission aber dennoch eine relevante Tumorreduktion (ORR) oder zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung ohne Progression (DCR) erreichen. Einen messbaren Rückgang der Tumorlast erreichten unter Toripalimab signifikant mehr Patienten (78,8 % vs. 67,1 %; $RR = 1,17$ [95 %-KI: 1,02; 1,34]; $p = 0,0233$). Besonders hervorzuheben ist die deutlich verlängerte mediane DoR unter Toripalimab (18,0 Monate [95 %-KI: 10,51; n.b.]) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin (6,0 Monate [95 %-KI: 5,55; 8,25]; $HR = 0,49$ [95 %-KI: 0,33; 0,72]; $p = 0,0003$). Dass die DCR, die zusätzlich auch stabile Erkrankungen einschließt, keine statistische Signifikanz erreichte ($RR = 1,10$ [95 %-KI: 0,99; 1,21]; $p = 0,0605$), unterstreicht, dass der Vorteil von Toripalimab insbesondere in der Induktion von Tumorrückgängen liegt. Dies spricht für eine gezielte und substanzielle Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Toripalimab, die sich vor allem in einer höheren Rate an objektiven Tumorantworten manifestiert, die sowohl häufiger auftreten als auch länger anhalten als unter Chemotherapie allein. Dies trägt wesentlich zur späteren Verlängerung des Gesamtüberlebens und zur Reduktion des Progressionsrisikos bei.

EORTC QLQ - C30 und EORTC QLQ - H&N35 (Symptomskalen)

Aufgrund des unter Abschnitt 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials, bedingt durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nach Entblindung der Patienten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (30.05.2020), sowie der ab Zyklus 10 deutlich gesunkenen Rücklaufquoten, kann für die patientenberichteten Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ - H&N35 nicht von validen und belastbaren Ergebnissen ausgegangen werden. Die Endpunkte sind daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Morbidität abzuleiten.

Fazit Morbidität

Für die Nutzendimension **Morbidität** ergibt sich durch die deutlich verzögerte PD sowie die verdoppelte Chance auf ein vollständiges Ansprechen und die daraus resultierende langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine erhebliche und klinisch relevante Überlegenheit von Toripalimab gegenüber der zVT. Dies begründet einen **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund des unter Abschnitt 4.4.1 beschriebenen hohen Verzerrungspotenzials, bedingt durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nach Entblindung der Patienten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (30.05.2020), sowie der ab Zyklus 10 deutlich gesunkenen Rücklaufquoten,

kann für die Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLC-C30 und den Funktionsskalen des EORTC QLC-H&N35 nicht von validen und belastbaren Ergebnissen ausgegangen werden. Die Endpunkte sind daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen in der Nutzenkategorie Lebensqualität abzuleiten.

Fazit Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Abwesenheit valider Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens ergibt sich für die Nutzendimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Zusatznutzen**.

Sicherheit

Die Gesamtraten schwerer UE, SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, waren in der JUPITER-02-Studie in beiden Behandlungsarmen hoch (schwere UE: 89,7 % vs. 90,2 %; SUE: 43,8 % vs. 43,4 %; UE mit Therapieabbruch: 11,6 % vs. 4,9 %), unterschieden sich jedoch nicht zwischen der Kombinationstherapie aus Toripalimab mit Cisplatin und Gemcitabin und der alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Toxizität der Standardchemotherapie maßgeblich zur Gesamtinzidenz von UE beiträgt. Der Zusatz von Toripalimab führte zu keiner Erhöhung der Gesamtinzidenz der UE.

Die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades wurde für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen, sondern lediglich ergänzend berichtet. Aufgrund der Entblindung der Patienten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (30.05.2020) besteht für UE jeglichen Schweregrades ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte könnten durch die Kenntnis der jeweiligen Behandlungszuordnung in ihrer Wahrnehmung, Meldung und Bewertung von UE beeinflusst werden. Dies betrifft insbesondere subjektive oder milde UE, deren Erfassung stärker von individuellen Einschätzungen abhängt.

Die Auswertung der UE nach SOC und PT zeigte, dass unter Toripalimab UE der PT Übelkeit (HR = 0,69 [95 %-KI: 0,53; 0,90]; p = 0,0056) (SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts), sowie die PT Hypokalzämie (HR = 0,23 [95 %-KI: 0,08; 0,69]; p = 0,0043) (SOC: Untersuchungen) statistisch signifikant seltener auftraten.

Demgegenüber zeigte sich unter Toripalimab eine signifikante Zunahme von Ereignissen der SOC Endokrine Erkrankungen (HR = 2,17 [95 %-KI: 1,36; 3,47]; p = 0,0009), insbesondere die PT Hypothyreose (HR = 2,33 [95 %-KI: 1,44; 3,78]; p = 0,0004), der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR = 1,61 [95 %-KI: 1,11; 2,33]; p = 0,0123), und der dazugehörige PT Pneumonie (HR = 2,62 [95 %-KI: 1,25; 5,47]; p = 0,0080), sowie der PT Pruritus (HR = 2,62 [95 %-KI: 1,25; 5,47]; p = 0,0080) (SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums). Bis auf die Pneumonie waren diese Ereignisse jedoch nicht schwer oder schwerwiegend.

Durch die Entblindung der Studie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass insbesondere für subjektive oder milde UE wie Übelkeit und Pruritus die Berichterstattung durch die Kenntnis der Behandlungszuordnung beeinflusst wurde. Dies kann auch bei objektivierbaren UE wie Hypothyreose zu einem Erfassungsbias führen, wenn im aktiven Arm häufiger

Laboruntersuchungen durchgeführt werden als im Kontrollarm. Dadurch könnten entsprechende Ereignisse vermehrt detektiert und berichtet werden.

Die einzigen schweren UE und SUE, die unter Toripalimab häufiger auftraten, betrafen die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UE: HR = 2,03 [95 %-KI: 1,04; 3,96]; $p = 0,0339$) und darunter die PT Pneumonie (schwere UE: HR = 3,29 [95 %-KI: 1,21; 8,97]; $p = 0,0140$; SUE: (HR = 2,96 [95 %-KI: 1,07; 8,23]; $p = 0,0290$). Dieses Nebenwirkungsprofil ist für PD-1-Inhibitoren bereits bekannt [51] und in der Fachinformation von Toripalimab ausführlich beschrieben. Die Fachinformation empfiehlt eine engmaschige Überwachung und ein strukturiertes Management dieser Ereignisse [3]. Dass keine Pneumonie zum Tod führte und unter Toripalimab keine erhöhte Rate an Therapieabbrüchen beobachtet wurde, spricht dafür, dass diese präventiven und therapeutischen Maßnahmen in der klinischen Praxis wirksam umgesetzt werden können und das Risiko beherrschbar ist.

Fazit Sicherheit

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Toripalimab im Kontext der Wirkstoffklasse als akzeptabel und klinisch gut handhabbar zu bewerten. Es ergibt sich für die Nutzendimension **Sicherheit kein Zusatznutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Toripalimab

Das Gesamtüberleben ist in der Onkologie der Endpunkt mit der größten klinischen Relevanz und stellt das zentrale Therapieziel dar, weil ein Vorteil im Gesamtüberleben für die Patienten konkret mehr Lebenszeit bedeutet: ein Gewinn, der für sie und ihre Angehörigen unmittelbar spürbar und von höchster Bedeutung ist. Dies gilt umso mehr in Indikationen, in denen eine Heilung ausgeschlossen ist und die Behandlung ausschließlich palliative Ziele verfolgt. Toripalimab wird beim fortgeschrittenen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom eingesetzt; einer Erkrankung, bei der eine kurative Therapie nicht mehr möglich ist (siehe Modul 3). In diesem Kontext sind die fast 3 zusätzlichen Lebensjahre, die Toripalimab den Patienten gegenüber der alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin ermöglicht, von unschätzbarem Wert: Sie schenken den Patienten und ihren Familien wertvolle Zeit für gemeinsame Erlebnisse trotz fortgeschrittener Erkrankung und in einer ansonsten begrenzten Lebensperspektive.

Darüber hinaus zeigten die Vorteile im PFS und beim Tumoransprechen, dass Toripalimab den Patienten nicht nur mehr Lebenszeit, sondern auch mehr Zeit ohne Krankheitsverschlechterung und mit besserer Tumorkontrolle schenkt. Unter Toripalimab ist das Risiko für eine PD nahezu halbiert und die Chance auf eine vollständige Remission verdoppelt sich. Besonders hervorzuheben ist, dass das Ansprechen unter Toripalimab nicht nur häufiger ist, sondern auch deutlich länger anhält: Die mediane DoR beträgt 18 Monate gegenüber nur 6 Monaten unter der alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin. Damit profitieren die Patienten durch die nachhaltige Tumorkontrolle von einer spürbar verlängerten Zeit in einem stabilen Zustand, was für sie von höchster Relevanz ist, da sie ihren Alltag möglichst lange ohne neue oder zunehmende Krankheitssymptome gestalten können: mit mehr Unabhängigkeit und weniger Belastung.

Die Überlegenheit von Toripalimab hinsichtlich Krankheitskontrolle spiegelt sich in der Analyse der Folgetherapien wider. Patienten im Toripalimab-Arm benötigten seltener eine weitere Therapie. Im Placebo-Arm wurden häufiger klassische Chemotherapeutika und monoklonale Antikörper als Folgetherapie eingesetzt, was auf einen höheren Bedarf an intensiver antineoplastischer Behandlung und eine schnellere PD hinweist.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Toripalimab für Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom und verdeutlichen seinen Zusatznutzen in einer bislang begrenzten therapeutischen Landschaft.

Zudem geht die Behandlung mit Toripalimab nicht mit wesentlichen Sicherheitskompromissen im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin einher. Das Sicherheitsprofil von Toripalimab ist insgesamt als kontrollierbar einzustufen und wird maßgeblich durch die bekannte Toxizität der Standardchemotherapie geprägt. Unter Toripalimab traten lediglich mehr Infektionen, insbesondere Pneumonien, auf, ein für PD-1-Inhibitoren typisches und gut beschriebenes Risiko, das durch engmaschige Überwachung und effektive Maßnahmen beherrschbar ist [3]. Dazu gehören regelmäßige ärztliche Kontrollen, frühzeitiges Erkennen von Infektionszeichen, gezielte Blutuntersuchungen sowie bei Bedarf eine sofortige Behandlung mit Medikamenten wie Kortison oder Antibiotika. Bei schwereren Verläufen kann die Therapie vorübergehend unterbrochen oder angepasst werden. Diese Maßnahmen konnten in der Studie JUPITER-02 umgesetzt werden, ohne die Wirksamkeit der Behandlung zu beeinträchtigen. So konnten schwere Infektionen wie Pneumonien unter Kontrolle gehalten werden, sodass es weder zu therapiebedingten Todesfällen noch zu einer erhöhten Rate an Therapieabbrüchen kam.

Vor diesem Hintergrund gewinnt eine objektive Bewertung des klinischen Nutzens der Therapie besondere Relevanz. Die ESMO, eine der weltweit führenden Fachgesellschaften im Bereich der Onkologie, hat zur objektiven und transparenten Bewertung des klinischen Nutzens neuer Onkologika die MCBS entwickelt. Diese Scorecard ist ein standardisiertes, international anerkanntes Instrument, das auf den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien basiert und regelmäßig von einem multidisziplinären Expertenteam aktualisiert wird. Die Skala wird von Fachgesellschaften, Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern weltweit genutzt, um Therapieentscheidungen und die Entwicklung von Leitlinien zu unterstützen. Sie reicht im nicht-kurativen Setting von 1 bis 5, wobei ein Score von 4 oder 5 einen sehr hohen klinischen Nutzen widerspiegelt [1]. In diesem Kontext wurde Toripalimab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom auf Basis der Studie JUPITER-02 mit einem ESMO-MCBS-Score von 4 bewertet [2]. Dies unterstreicht die hohe Wirksamkeit dieser Therapieoption für die betroffene Patientengruppe.

Gemäß AM-NutzenV konnte durch die Behandlung mit Toripalimab in der palliativen Behandlungssituation von Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens

festgestellt werden. Diese zeigte sich insbesondere in einer spürbaren Verlängerung des Überlebens um knapp 3 Jahre, die im Wesentlichen auf eine deutlich verzögerte PD und eine nachhaltige Tumorkontrolle zurückzuführen ist. Dadurch ist zu erwarten, dass die zusätzlich gewonnenen Lebensjahre deutlich weniger durch die typischen, progressionsassoziierten Symptome und Einschränkungen beeinträchtigt werden, bei einer im Vergleich zur alleinigen Gabe von Cisplatin und Gemcitabin erwartungsgemäßen, bekannten und kontrollierbaren Verträglichkeit. Es wird daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Toripalimab gegenüber der zVT abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, et al. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0)*. Ann Oncol. 2025; 36 (8): 866–908. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.04.006>.
2. European Society for Medical Oncology. *ESMO-MCBS Scorecard; Toripalimab JUPITER-02* [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=354>.
3. European Medicines Agency. *LOQTORZI: EPAR - Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf.
4. European Medicines Agency. *Assessment report LOQTORZI* [online]. 2024 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden; Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
7. Pazdur R. *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials*. Oncologist. 2008; 13 Suppl 2 : 19–21. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.13-S2-19>.
8. Saad ED, Buyse M. *Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents*. Ann Oncol. 2016; 27 (3): 373–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv562>.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009; 45 (2): 228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
10. European Medicines Agency. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6* [online]. 2024 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-scientific-guideline#current-version-revision-7-8971>.
11. Fizazi K, Gillessen S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents*. Ann Oncol. 2023; 34 (6): 557–63. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.015>.
12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. *S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Langversion 8.1 - August 2025, AWMF-Registernummer: 043-022OL* [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.

13. Food and Drug Administration. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; Guidance for Industry* [online]. 2018 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada.* J Natl Cancer Inst. 2000; 92 (3): 205–16. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.205>.
15. Presseagentur Gesundheit. *Endpunkte in der Onkologie: Was am Ende zählt.* Operation Gesundheitswesen. 2020; 18 .
16. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.* N Engl J Med. 2015; 372 (2): 142–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321>.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. *Multiples Myelom; Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* [online]. 2024 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
18. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, et al. *Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors.* Psychooncology. 2006; 15 (4): 306–20. <https://doi.org/10.1002/pon.955>.
19. European Medicines Agency. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline.* 27.11.2012.
20. European Medicines Agency. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials* [online]. 2012 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-pfs-or-disease-free-survival-dfs-confirmatory-trials-scientific-guideline>.
21. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry; Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation* [online]. 2009 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/116737/download>.
22. Korkmaz M, Eryılmaz MK, Koçak MZ, et al. *The goal of primary therapy in non-metastatic nasopharyngeal cancer should be radiological complete response.* The Egyptian Journal of Otolaryngology. 2022. <https://doi.org/10.1186/s43163-022-00267-1>.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* J Natl Cancer Inst. 1993; 85 (5): 365–76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.
24. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)* [online]. 2001 [Zugriff: 18.06.2025].

25. Osoba D, Aaronson N, Zee B, et al. *Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group.* Qual Life Res. 1997; 6 (2): 103–8. <https://doi.org/10.1023/a:1026429831234>.
26. Chen Y-P, Ismaila N, Chua MLK, et al. *Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline.* J Clin Oncol. 2021; 39 (7): 840–59. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03237>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC))* [online]. 2019 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5936/2019-08-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-396_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich)* [online]. 2017 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3128/2017-11-17_AM-RL-XII_Nivolumab_D-291_BAnz.pdf.
29. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, et al. *Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group.* Acta Oncol. 1994; 33 (8): 879–85. <https://doi.org/10.3109/02841869409098450>.
30. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, et al. *A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group.* Eur J Cancer. 2000; 36 (14): 1796–807. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00186-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00186-6).
31. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. *Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35.* J Clin Oncol. 1999; 17 (3): 1008–19. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.3.1008>.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2696/2018-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-396.pdf.
33. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); Version 4.0* [online]. 2009 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

34. European Medicines Agency. *Guideline for good clinical practice E6(R2); Step 5* [online]. 2016 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5-revision-2_en.pdf.
35. International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *ICH Harmonised Tripartite Guideline; Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting E2A* [online]. 1994 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf.
36. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. *Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial*. Nat Med. 2021; 27 (9): 1536–43. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01444-0>.
37. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. *Publisher Correction: Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial*. Nat Med. 2022; 28 (1): 214. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01673-3>.
38. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. *Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2023; 330 (20): 1961–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>.
39. ClinicalTrials.gov. *A Phase III, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double-Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer; NCT03581786* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786>.
40. Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. *Clinical Study Report of JS001-015-III-NPC: A Phase 3, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy For Recurrent Or Metastatic Nasopharyngeal Cancer, Version 1.0* 15.01.2021. 2021.
41. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels J-P. *ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease*. Ann Oncol. 2023; 34 (3): 247–50. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.011>.
42. Zech HB, Matnjani G, Schafhausen P, Betz CS. *Nasopharynxkarzinom – ein aktueller Überblick über eine spezielle Tumorentität*. best practice onkologie. 2024; 19 (3): 74–83. <https://doi.org/10.1007/s11654-024-00560-w>.
43. Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. *Statistical Analysis Plan of JS001-015-III-NPC: A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001 or TAB001) Combined with Chemotherapy versus Placebo Combined with Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer* 28.06.2020. 2020.

44. Hsu C, Lee S-H, Ejadi S, et al. *Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study*. J Clin Oncol. 2017; 35 (36): 4050–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.3675>.
45. Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. *Clinical Study Protocol of JS001-015-III-NPC: A phase III, randomized, placebo-controlled, multicenter, double-blind study comparing Toripalimab injection (JS001 or TAB0019 combined with chemotherapy versus placebo combined with chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer* 14.10.2020. 2020.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. *FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung; Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Verfahren der Nutzenbewertung* [online]. 2025 [Zugriff: 10.09.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-ist-bei-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umzugehen>.
47. Xu R, Wong CHL, Chan KSK, Chiang CL. *PD-L1 expression as a potential predictor of immune checkpoint inhibitor efficacy and survival in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective trials*. Front Oncol. 2024; 14 : 1386381. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1386381>.
48. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. *Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Ann Oncol. 2021; 32 (4): 452–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-157*. 2025.
50. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); § 2 Begriffsbestimmungen* [online]. 2025. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.
51. Wu J, Hong D, Zhang X, et al. *PD-1 inhibitors increase the incidence and risk of pneumonitis in cancer patients in a dose-independent manner: a meta-analysis*. Sci Rep. 2017; 7 : 44173. <https://doi.org/10.1038/srep44173>.
52. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. Cochrane [online]. 2024 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE**

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.11.2025	
Zeitsegment	1946 bis 12. November 2025	
Suchfilter	Lefebvre [52] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Nasopharyngeal Neoplasms/ or exp Nasopharyngeal Carcinoma/ or exp nasopharynx cancer/	20859
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).af.	5914407
3	(nasopharynx* or nasopharyn*).af.	61805
4	2 and 3	33001
5	1 or 4	33001
6	(toripalimab or JS001).af.	535
7	1924598-82-2.af.	0
8	6 or 7	535
9	exp randomized controlled trial/	651363
10	controlled clinical trial.pt.	95747
11	(randomized or placebo or randomly).ab.	1235624
12	clinical trials as topic.sh.	206088
13	trial.ti.	350778
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1728315
15	exp animals/ not humans.sh.	5392821
16	14 not 15	1594766
17	5 and 8 and 16	22
18	remove duplicates from 17	22

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	13.11.2025	
Zeitsegment	1991 bis Oktober 2025	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Nasopharyngeal Neoplasms/ or exp Nasopharyngeal Carcinoma/ or exp nasopharynx cancer/	855
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).af.	317205
3	(nasopharynx* or nasopharyn*).af.	7166
4	2 and 3	2952
5	1 or 4	2952
6	(toripalimab or JS001).af.	290
7	1924598-82-2.af.	0
8	6 or 7	290
9	5 and 8	58
10	remove duplicates from 9	57

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte

Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.10.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Toripalimab or JS001
Treffer	79

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	15.10.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Toripalimab or JS001
Treffer	1

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Clinical Trial Information System (CTIS)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trial Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.10.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Toripalimab, JS001 [contain any of these terms]
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografische Literaturrecherche wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2023): JS001-020-Ib-HCC - A Phase Ib/II, Open-Label, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Toripalimab Injection (JS001) or Toripalimab in Combination With Lenvatinib for Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) (NCT03867370). Stand des Eintrags: 29.11.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867370	A1
2	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2021): JS001-Ib-CRP-1.0 - A Multi-Center, Open Label Phase Ib/II Clinical Study to Evaluate JS001 in Patients With Advanced Gastric Adenocarcinoma, Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Nasopharyngeal Carcinoma and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (NCT02915432). Stand des Eintrags: 13.12.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915432	A1
3	AnewPharma (2020): CM082-CA-II-203 - Combination of CM082 With JS001 in Patients With Advanced Small-cell Lung Cancer (SCLC) Who Progressed on First-line Treatment: a Phase II Study (NCT03904719). Stand des Eintrags: 09.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03904719	A1
4	Sun Yat-sen University (2024): GASTO1038 - A Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant JS001, or JS001 in Combination With Chemotherapy in Resectable NSCLC (NCT03623776). Stand des Eintrags: 06.12.2024 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623776	A1
5	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-021-III-ESCC - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Compare Toripalimab Injection (JS001) Combined With Standard Chemotherapy Versus Placebo Combined With Standard Chemotherapy in Treatment of Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC) Without Previous Systemic Chemotherapy (NCT03829969). Stand des Eintrags: 23.07.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969	A1
6	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2022): JS001-CT25-III-NSCLC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Toripalimab (JS001) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants With TKI-resistant EGFR-mutated Tumors (NCT03924050). Stand des Eintrags: 27.12.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924050	A1
7	AnewPharma (2020): CM082-CA-IV-401 - Combination of CM082 With JS001 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (SCLC) Who Progressed on First-line Treatment: a Phase II Study (NCT03848611). Stand des Eintrags: 09.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848611	A1
8	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2023): JS001-019-III-NSCLC - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab Injection (JS001) or Placebo Combined With First-line Standard Chemotherapy in Treatment-naive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT03856411). Stand des Eintrags: 01.02.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856411	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
10	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-026-III-TNBC - A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study of Toripalimab(JS001) in Combination With Nab-Paclitaxel Versus Placebo Plus Nab-Paclitaxel for Patients With Metastatic or Recurrent Triple-Negative Breast Cancer With or Without Systemic Treatment (TORCHLIGHT) (NCT04085276). Stand des Eintrags: 11.06.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085276	A1
11	Fudan University (2024): 2401289-19-2403 - A Phase Ib/II Platform Trial of Newly Emerging Immunotherapy for Pancreatic Cancer Treatment (NCT06370754). Stand des Eintrags: 17.04.2024 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06370754	A1
12	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2019): Junshi-JS001-ZSZL-I - Phase IA Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (JS001) in Patients With Advanced Solid Tumors (NCT02857166). Stand des Eintrags: 23.10.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857166	A1
13	Li Zhang, MD (2020): JS001-ISS -149/JS001-ISS -CO49 - A Single-arm, Single-center, Phase II Clinical Study to Investigate the Efficacy and Safety of JS001 Combined With Axitinib in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Negative Driving Gene After First-line Chemotherapy (NCT04459663). Stand des Eintrags: 07.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459663	A1
14	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-045-III-GC - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab Injection Combined With Postoperative Adjuvant Chemotherapy Versus Placebo Combined With Postoperative Adjuvant Chemotherapy in Patients With Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma After Radical Gastrectomy (NCT05180734). Stand des Eintrags: 15.01.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180734	A1
15	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-028-III-SCLC - A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Platinum(Cisplatin or Carboplatin) Plus Etoposide With or Without Toripalimab as First Line Therapy in Patients With ExtensiveStage Small Cell Lung Cancer (NCT04012606). Stand des Eintrags: 16.01.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04012606	A1
16	RemeGen Co., Ltd. (2024): RC48-C033 - An Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin With Toripalimab Versus Disitamab Vedotin Monotherapy in Subjects With Endocrine-resistant Hormone Receptor-positive, HER2-Low Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (NCT06105008). Stand des Eintrags: 23.08.2024 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06105008	A1
17	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): Junshi-JS001-BJZL-I - A Phase I, Open Label, Single Center and Dose Escalation Study Investigating Tolerance and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody for Injection in Patients With Advanced Solid Tumors (NCT02836795). Stand des Eintrags: 08.06.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836795	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
18	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): Junshi-JS001-011 - A Phase I Study of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody for Injection in Patients With Recurrent Malignant Lymphoma (NCT03316144). Stand des Eintrags: 30.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316144	A1
19	Mabwell (Shanghai) Bioscience Co., Ltd. (2025): 9MW2821-CP203 - A Randomized Phase II Trial to Evaluate 9MW2821 in Combination With Toripalimab Compared With 9MW2821 Monotherapy for the 1st Line Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT06823427). Stand des Eintrags: 21.03.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06823427	A1
20	Taizhou Hospital (2020): LDQ-202004 - Efficacy and Safety of First-line Etoposide/Platinum-based Chemotherapy Followed by Toripalimab Combined With Anlotinib for Maintenance in Extensive Small Cell Lung Cancer: A Single-arm, Multicentral Phase II Study (NCT04363255). Stand des Eintrags: 28.04.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363255	A1
21	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): Junshi-JS001-009 - A Phase II, Open, Multi-center and Single Arm Study Investigating Safety and Efficacy of Recombinant Humanized Anti-PD-1 mAb for Injection in Patients With Locally Advanced or Metastatic Bladder Urothelial Carcinoma (NCT03113266). Stand des Eintrags: 30.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03113266	A1
22	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): Junshi-JS001-BJZL-II - A Phase II, Open, Multi-center and Single Arm Study Investigating Safety and Efficacy of Recombinant Humanized Anti-PD-1 mAb for Injection in Patients With Locally Advanced or Metastatic Melanoma and Standard Treatment Failure (NCT03013101). Stand des Eintrags: 30.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013101	A1
23	RemeGen Co., Ltd. (2023): RC48-C016 - A Open-Label, Multicenter, Randomised, Controlled Phase 3 Study of RC48-ADC Plus Toripalimab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma With HER2-Expressing (NCT05302284). Stand des Eintrags: 18.12.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302284	A1
24	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2019): Junshi-JS001-307-I - A Phase I, Open, Mono-center and Dose Escalation Study Investigating Tolerance and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients With Triple-negative Breast Cancer (NCT02838823). Stand des Eintrags: 23.10.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02838823	A1
25	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2023): JS001-016-III-HCC - A Phase II/III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Toripalimab (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, JS001) Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma at High Risk of Recurrence Following Radical Resection (NCT03859128). Stand des Eintrags: 31.03.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03859128	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
26	Shen Feng (2022): EHBH-201908 - Clinical Recruitment of Patients With First-line Targeted Drug Resistance or Intolerance to Hepatocellular Cancer With PD-1 Inhibitor (Toripalimab, JS001) Detected on the NGS Platform Combined With Anlotinib (NCT05453383). Stand des Eintrags: 12.07.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453383	A1
27	Fudan University (2020): ZLuo - A Multicenter, Single-arm, Open, Phase II Clinical Study on the Efficacy and Safety of Toripalimab(JS001) After Chemotherapy in Combination With Endostar in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Mucosal Melanoma (NCT04472806). Stand des Eintrags: 15.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472806	A1
28	Zhejiang Cancer Hospital (2021): IESO001 - A Phase II, Randomized, Open Label, Multi-center Design Study of Toripalimab Given Before and After Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (NCT04084158). Stand des Eintrags: 23.02.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084158	A2
29	Guangzhou Institute of Respiratory Disease (2020): CROC2002 - Efficacy and Safety of Toripalimab (JS001) Combined With Pemetrexed and Anlotinib for Patients With T790M Positive Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance : a Phase II, Muti-center, Single Arm Study (NCT04316351). Stand des Eintrags: 23.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316351	A1
30	Henan Cancer Hospital (2022): HCHTOG1909 - A Phase III, Randomized Controlled Study of Neo-adjuvant Toripalimab (JS001) in Combination With Chemotherapy Versus Neo-adjuvant Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (NCT04280822). Stand des Eintrags: 04.10.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280822	A1
31	Xinqiao Hospital of Chongqing (2025): XQonc-017 - Antitumor Activity of Toripalimab Combined With Radiotherapy in the Treatment of Oligometastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Single-arm, Multicenter Study (NCT05147844). Stand des Eintrags: 14.07.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147844	A2
32	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University (2019): 2019HNRT02 - High-risk Recurrent or Second Primary HNSCC With PD-1 Antibody Adjuvant After Salvage Surgery: The RePASS Study (NCT04126460). Stand des Eintrags: 15.10.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126460	A1
33	Peking University Cancer Hospital and Institute (2019): BJCH-MM-0624 - A Randomized, Controlled, Multicenter Phase II Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab Injection Combined With Axitinib in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Mucosal Melanoma (NCT03941795). Stand des Eintrags: 06.12.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941795	A1
34	Peking Union Medical College Hospital (2023): JS001-ISS-CO407 - Neoadjuvant Toripalimab Plus Nimotuzumab in Primary Limited-Stage Oral Squamous Cell Carcinoma Prior to Radical Therapy : A Single-arm, Phase II Study (NCT05803915). Stand des Eintrags: 07.04.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05803915	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
35	Hebei Medical University Fourth Hospital (2025): HebeiJLiu-ESCC-2025 - A Prospective, Randomized, Open-label, Controlled Clinical Study Comparing Toripalimab Adjuvant Therapy Versus Clinical Observation in Subjects With Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma Who Achieved Pathological Complete Response (pCR) (NCT06903871). Stand des Eintrags: 01.04.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903871	A1
36	Peking University Cancer Hospital and Institute (2022): JS001-ISS-CO208 - A Single-arm, Phase II Clinical Study of Imatinib Mesylate Combined With Toripalimab in the Treatment of Stage III Unresectable and Stage IV Melanoma Harbored With CKIT Mut (NCT05274438). Stand des Eintrags: 10.03.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274438	A1
37	Hutchison Medipharma Limited (2023): 2019-012-00CH1 - A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-center Study of the Efficacy and Safety of Surufatinib Single Agent or Surufatinib Combined With Toripalimab in Patients With Advanced Solid Tumors (NCT04169672). Stand des Eintrags: 02.03.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169672	A1
38	Peking University (2021): 2021-012-CH04 IIT-GI - A Phase II, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Surufatinib Combined With Toripalimab in Peritoneal Metastatic Carcinoma of Gastrointestinal or Primary Peritoneal Cancer (NCT05030246). Stand des Eintrags: 01.09.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030246	A1
39	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): Junshi-JS001-010 - A Phase II Randomized, Control, Multi-center Study of Recombinant Humanized Anti-PD-1 mAb for Injection Compared to High-Dose Interferon In Patients With Mucosal Melanoma That Has Been Removed by Surgery (NCT03178123). Stand des Eintrags: 30.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178123	A1
40	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (2021): HMPL-012-SPRING-B101 - A Safety and Efficacy Study of Surufatinib Combination With Toripalimab in Patients With Recurrent Biliary Tract Cancer : a Phase II Study (NCT05056116). Stand des Eintrags: 27.12.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056116	A1
41	Peking Union Medical College Hospital (2023): JS-2295 - Lenvatinib Combined Toripalimab in Advanced Hepatocellular Carcinoma: a Single-center, Single-arm, Non-randomized Clinical Study (NCT04368078). Stand des Eintrags: 29.03.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04368078	A1
42	Fudan University (2024): RC48-C012 - A Prospective, Open-label, Single-arm, Clinical Study of Disitamab Vedotin Combined With Toripalimab for Renal Preservation in Solitary Kidney or Renal Insufficiency or Bilateral Multiple Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma (NCT06354231). Stand des Eintrags: 11.04.2024 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354231	A1
43	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS004-007-Ib/II-LC - A Phase Ib/II Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Initial Efficacy of Recombinant Humanized Anti-BTLA Monoclonal Antibody (JS004) Injection Combined With Toripalimab and With Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Lung Cancer (NCT05664971). Stand des Eintrags: 27.03.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664971	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
44	TopAlliance Biosciences (2024): TAB001-01 - A Phase 1, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TAB001 in Subjects With Advanced Malignancies (NCT03474640). Stand des Eintrags: 22.11.2024 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474640	A1
45	Sun Yat-sen University (2019): PD-1/SCCE - Phase II Clinical Trial of Toripalimab (JS001), a Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal PD1 Antibody, as Monotherapy for Patients With Small Cell Esophageal Carcinoma Who Failed Chemotherapy (NCT03811379). Stand des Eintrags: 23.01.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811379	A1
46	Peking Union Medical College Hospital (2023): JS-2171 - Toripalimab Plus Lenvatinib as Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancers: a Single-arm, Non-randomized, Single-center Clinical Trial and Biomarker Study (NCT04211168). Stand des Eintrags: 29.03.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211168	A1
47	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (2023): JS001-NSCLC-CO396 - Toripalimab in Combination With Chemotherapy and Antiangiogenic Agents in Patients With Non Small Cell Lung Cancer After Failure of Immunotherapy (PD-1/L1 Inhibitors): a Prospective, Single-arm, Phase II Trial (NCT05842018). Stand des Eintrags: 03.05.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842018	A1
48	Coherus Oncology, Inc. (2025): CHS-007-01/RTOG 3521 - Single-Arm Study of Toripalimab in Combination With Cisplatin and Gemcitabine in Recurrent Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Systemic Treatment Naïve Participants (NCT06457503). Stand des Eintrags: 08.10.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503	A5
49	RenJi Hospital (2023): LY2023-002-A - RC48 Combined With PD-1 and Radiotherapy as Bladdersparing Therapy in Patients With Muscular Infiltrating Bladder Uroepithelial Carcinoma With Limited HER-2 Expression Following Maximum Electrical Resection or Partial Cystectomy (NCT05979740). Stand des Eintrags: 31.08.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979740	A1
50	Tang-Du Hospital (2021): JS001-ISS-CO338 - Toripalimab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in Patients With Mutation-negative Stage IV Oligometastatic NSCLC: A Phase II Study (NCT05055583). Stand des Eintrags: 24.09.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055583	A1
51	Fudan University (2025): OPTIONS-06 - Oncolytic Virus H101 Combined With Lenvatinib Plus Toripalimab Compared With FOLFOX in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (OPTIONS-06): a Multicenter, Randomized, Phase 2 Study (NCT06919848). Stand des Eintrags: 09.04.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06919848	A1
52	Dong Wen (2025): SYSKY-2025-146-01 - The Efficacy and Safety of Vorolanib Monotherapy or in Combination With Toripalimab for Postoperative Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Patients With Intermediate-high Risk Recurrence Factors: A Multicenter, Randomized, Double-arm, Phase II Exploratory Study (NCT07047001). Stand des Eintrags: 09.07.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07047001	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
53	Jun Guo (2020): BJCH-UC-1015 - A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab Plus Nab-Paclitaxel With or Without Cisplatin as First-line Treatment of Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT04211012). Stand des Eintrags: 13.11.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211012	A1
54	RemeGen Co., Ltd. (2025): RC118-C002 - A Phase I/II Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RC118 in Combination with Toripalimab / RC148 for Patients with Claudin 18.2-Positive, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Malignant Solid Tumors (NCT06038396). Stand des Eintrags: 29.01.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06038396	A1
55	RemeGen Co., Ltd. (2023): RC48-C022 - A Phase II Study of Perioperative Disitamab Vedotin Plus Toripalimab and XELOX Versus Disitamab Vedotin Plus Toripalimab Versus XELOX in Subjects With HER2-expressing Locally Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (NCT06155383). Stand des Eintrags: 14.12.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155383	A1
56	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital (2021): Gastrim 001 - Phase II Study of Toripalimab Combined With Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin and Docetaxel (FLOT) in Patients With Locally Advanced, Resectable Gastric Cancer or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (NCT04354662). Stand des Eintrags: 18.02.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04354662	A1
57	Aiping Zhou (2022): JS001-ISS-CO63 - A Phase II Study of XELOX and Toripalimab in the Neoadjuvant Treatment of Stage II/III Gastric or GE Junction Adenocarcinoma (NCT04119622). Stand des Eintrags: 11.03.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119622	A1
58	Tao Zhang (2021): XHZL-0236-02 - Toripalimab Combined With Docetaxel or Nab-paclitaxel in the Treatment of Advanced Gastric Cancer : a Single-arm, Open Label, Prospective Phase II Clinical Trial (NCT04563975). Stand des Eintrags: 17.03.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563975	A1
59	RemeGen Co., Ltd. (2025): RC48-C026 - A Phase II, Multicenter, Open-Label Neoadjuvant Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Disitamab Vedotin in Combination With Pertuzumab With or Without Toripalimab for HER2 Positive Breast Cancer (NCT06178159). Stand des Eintrags: 01.10.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178159	A1
60	RemeGen Co., Ltd. (2025): RC48-C036 - A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin Combined With RC148 Versus Albumin-bound Paclitaxone Alone or in Combination With Toripalimab in Subjects With HR-negative, HER2-low Expressing Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (NCT06642545). Stand des Eintrags: 17.02.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06642545	A1
61	Taizhou Hospital (2023): TREEN Trial - A Phase II and III, Randomized, Multicenter Clinical Study: Toripalimab Plus Radiotherapy for Elderly Esophageal Cancer Patients Treated With Non-chemotherapy Strategy (NCT05817201). Stand des Eintrags: 18.04.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817201	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
62	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): Junshi-JS001-008 - A Phase Ib,Open,Mono-center,Dose-escalation,Tolerability and Pharmacokinetic Study of Recombinant Humanized Anti-PD-1 mAb for Injection in Combination With Axitinib in Patients With Advanced Kidney Cancer and Melanoma (NCT03086174). Stand des Eintrags: 30.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03086174	A1
63	RemeGen Co., Ltd. (2024): RC48-C024 - A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase II Neoadjuvant Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Disitamab Vedotin in Combination Toripalimab or Sequence Chemotherapy in Participants With HR-negative, HER2 Low-expressing Breast Cancer (NCT06227117). Stand des Eintrags: 19.03.2024 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227117	A1
64	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): JS001-033-II-GC - A Single-arm, Multicenter, Phase II Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab Injection (JS001) in the Treatment of Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Who Have Failed at Least Two Prior Lines of Therapy and Are Positive Specific Markers (NCT04603040). Stand des Eintrags: 26.10.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603040	A1
65	Fujian Medical University Union Hospital (2025): 2024YF066-01 / ECCO-KY-24003 - A Prospective Multicenter Clinical Trial on the Efficacy and Safety of RC48-ADC (Disitamab Vedotin) Combined With Toripalimab in Advanced HER2-positive Extramammary Paget Disease of the Scrotum (NCT06791070). Stand des Eintrags: 24.01.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791070	A1
66	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (2025): KY2025-352 - Toripalimab With Sequential Intravesical Gemcitabine-Mitomycin C Versus Toripalimab Alone for the Treatment of BCG-Unresponsive/-Intolerant High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: An Open-Label, Randomized, Multicenter, Phase 2 Study (NCT07189793). Stand des Eintrags: 24.09.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07189793	A1
67	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-027-III-HCC - A Prospective, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase III Study to Compare Toripalimab Combined With Lenvatinib Versus Placebo Combined With Lenvatinib as the 1st-line Therapy for Advanced HCC (NCT04523493). Stand des Eintrags: 14.07.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523493	A1
68	Emory University (2025): STUDY00008833 / P30CA138292 / NCI-2025-05423 / STUDY00008833 / WINSHIP6483-24 - A Phase II Trial of Adjuvant Toripalimab in High Risk Localized Colon Cancer With Mismatch Repair Deficiency (NCT07140679). Stand des Eintrags: 25.09.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07140679	A1
69	Peking University First Hospital (2025): PKUFH-RCC-SABR-001 - Prospective Study on the Efficacy and Safety of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy Combined with Axitinib and Toripalimab in Recurrent or Metastatic Renal Cell Carcinoma (NCT06889649). Stand des Eintrags: 21.03.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889649	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
70	BGI, China (2023): BGI-004 - The Neoantigen Targeting T Cells Suspension for Intravenous Infusion(Neo-T) in Treating Patients With Advanced Solid Tumor (NCT05798533). Stand des Eintrags: 10.07.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533	A1
71	Third Military Medical University (2021): ALT-SCLC-02 - Clinical Study of Toripalimab Combined With Anlotinib, Etoposide and Platinum in the Treatment of Extensive-stage Small Cell Lung Cancer (NCT04731909). Stand des Eintrags: 10.02.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04731909	A1
72	Peking University (2019): LP-201 - Phase II/III Trial of Simmtecan and 5-FU/LV Regimen (FOLFSIM) Plus Toripalimab Versus EP/EC in Advanced or Metastatic Neuroendocrine Carcinoma (NCT03992911). Stand des Eintrags: 20.06.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992911	A1
73	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (2022): NCC2167 - Safety and Efficacy of Metronomic Vinorelbine in Combination With Toripalimab for Patients With HER2- Metastatic Breast Cancer (NCT04389073). Stand des Eintrags: 25.02.2022 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389073	A1
74	Hutchison Medipharma Limited (2023): 2021-012-00CH1 - A Phase 3, Randomized, Open-label, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Surufatinib Plus Toripalimab Versus FOLFIRI as a Secondline Treatment in Patients With Advanced Neuroendocrine Carcinoma (NCT05015621). Stand des Eintrags: 13.12.2023 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015621	A1
75	Glenn J. Hanna (2025): 25-121 - Perioperative Chemoimmunotherapy With Toripalimab for Sinonasal Cancer (NCT06940180). Stand des Eintrags: 26.06.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06940180	A1
76	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute (2021): JS001-ISS-CO200 - A Single-arm Exploratory Clinical Study on the Efficacy and Safety of Toripalimab Combined With Bevacizumab, Nab-paclitaxel and Carboplatin for Untreated Metastatic Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma (NCT04725448). Stand des Eintrags: 06.04.2021 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725448	A1
77	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2020): JS001-038-III-UBC - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Toripalimab Injection (JS001) in Combination With Standard Chemotherapy Versus Placebo in Combination With Standard Chemotherapy as the 1st-line Therapy for Treatment-naïve Subjects With PD-L1-positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT04568304). Stand des Eintrags: 29.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568304	A1
78	RemeGen Co., Ltd. (2025): RC48-C027 - A Study of RC48-ADC Combine With Toripalimab and Chemotherapy or RC48-ADC Combine With Toripalimab and Trastuzumab as First-line Treatment in Local Advanced or Metastatic Gastric Cancer With the HER2 Expression or Non-expression (NCT05980481). Stand des Eintrags: 29.09.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980481	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
79	University of Southern California (2025): 0S-20-1 / NCI-2020-01590 / 0S-20-1 / P30CA014089 - Short-Term Fasting Prior to Standard Checkpoint Blockade Using PD-1/PD-L1 Inhibition: A Pilot Safety and Feasibility Study (NCT04387084). Stand des Eintrags: 05.09.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04387084	A1
Clinical Trial Information System (CTIS)		
80	Shanghai Junshi Biosciences Co. Ltd. (0000): NCT04523493 / 2020-004437-20 / JS001-III-HCC-027 - A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase III registration clinical study to compare toripalimab (JS001) combined with lenvatinib versus placebo combined with lenvatinib as the 1st-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) (EUCT-2024-514207-34-00). Stand des Eintrags: 00.00.0000 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514207-34-00	A1
81	Shanghai Junshi Biosciences Co. Ltd. (0000): U1111-1295-1021 / JS004-008-III-SCLC - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional Phase III Clinical Study of Toripalimab Alone or in Combination With Tifcemalimab (JS004/TAB004) as Consolidation Therapy in Patients With Limited-Stage Small Cell Lung Cancer Without Disease Progression Following Chemoradiotherapy (EUCT-2023-507097-41-01). Stand des Eintrags: 00.00.0000 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507097-41-01	A1
82	Humanitas Mirasole S.p.A. (0000): NA - Toripalimab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent and/or metastatic nasopharyngeal cancer: safety and activity in non-endemic population (EUCT-2025-522472-85-00). Stand des Eintrags: 00.00.0000 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522472-85-00	A5
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)		
83	Shanghai Junshi Biosciences Co., Ltd (0000): JS001-027-III-HCC - A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase III registration clinical study to compare toripalimab (JS001) combined with lenvatinib versus placebo combined with I(...) (2020-004437-20). Stand des Eintrags: NA [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004437-20	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-92 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-92 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUPITER-02

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele: Primäres Ziel: Evaluierung der Wirksamkeit von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin, gemessen an der vom IRC bewerteten PFS gemäß RECIST v1.1 bei Patienten mit histologischer/zytologischer Bestätigung eines rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinom. Sekundäre Ziele: • Bewertung der Wirksamkeit von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin, gemessen an dem Gesamtüberleben • Bewertung der Wirksamkeit von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin, gemessen an der vom Prüfarzt und dem IRC bewerteten ORR, DoR, und DCR gemäß RECIST v1.1 • Bewertung der Wirksamkeit von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin, gemessen an dem vom Prüfarzt bewerteten PFS gemäß RECIST v1.1 • Bewertung der vom IRC und dem Prüfarzt bewerteten PFS-Rate nach 1 und 2 Jahren in jedem Behandlungsarm • Bewertung der OS-Rate nach 1 und 2 Jahren in jedem Behandlungsarm • Bewertung der krankheitsbezogenen Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten unter Behandlung mit Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin unter Verwendung der EORTC QLQ - C30-, EORTC QLQ - H&N35- und ECOG-PS-Bewertungen • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin • Bewertung der Inzidenz und des Titers von ADA gegen Toripalimab sowie Untersuchung der potenziellen Beziehung der immunogenen Reaktion zu Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit • Evaluierung der Wirksamkeit von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin, gemessen an dem vom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarzt und dem IRC bewerteten PFS, der ORR, der DoR und der DCR gemäß irRECIST Explorative Ziele: • Bewertung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer explorativer Biomarker (einschließlich, aber nicht beschränkt auf PBMC, PD-L1, PD-1, Tumormutationslast und andere) in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe und Blut sowie deren Assoziation mit dem Krankheitsstatus, den Mechanismen der Resistenz und/oder der Reaktion auf Toripalimab • Bewertung der Nützlichkeit einer Biopsie zum Zeitpunkt der offensichtlichen PD, um offensichtliche Zunahmen des Tumolvolumens, die mit der immunmodulatorischen Aktivität von Toripalimab (d. h. Pseudoprogression und Tumor-Immuninfiltration) zusammenhängen, von einer tatsächlichen PD zu unterscheiden
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Design: RCT (placebokontrolliert), doppelblind, multizentrisch Zuteilungsverhältnis: 1:1 Phase: 3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendments Version 2.0 (17.09.2018) • Die Dosis von Toripalimab wurde von 360 mg alle 3 Wochen auf 240 mg alle 3 Wochen aufgrund neuer Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus abgeschlossenen und laufenden klinischen Studien geändert. • Der Zeitpunkt der Durchführung der Zwischenanalyse für das PFS wurde präzisiert. • Die Ausschlusskriterien wurden geändert, um die Eignung der Studienteilnehmer weiter zu präzisieren. Version 3.0 (28.05.2019) • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden geändert, um die Eignung der Studienteilnehmer zu präzisieren. • Es wurden Änderungen vorgenommen, um die operative Effizienz zu verbessern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 4.0 (15.05.2020) - Die Version V4.0 wurde keiner Ethikkommission vorgelegt und wurde nicht für die Implementierung an einem klinischen Studienstandort genehmigt. Version 4.1 (26.05.2020) - Der primäre Endpunkt wurde von vom Prüfarzt bewertetes PFS auf vom IRC bewertetes PFS geändert. - Die sekundären Endpunkte sowie die entsprechenden Abschnitte des Protokolls wurden angepasst, um diese Änderung des primären Endpunkts zu berücksichtigen. - Der Plan für die Interimsanalyse wurde entfernt, die Stichprobengröße wurde neu berechnet und andere verwandte Abschnitte des Protokolls wurden entsprechend angepasst, basierend auf der Streichung der geplanten Interimsanalyse. - Ein Test zur Bestimmung der Toripalimab-Trough-Konzentration wurde hinzugefügt, um mit dem sekundären Endpunkt konsistent zu bleiben und die Anforderungen der Regulierungsbehörde zu erfüllen. - Sonstiges: Errata oder Anpassungen anderer Details im gesamten Protokoll zur Verbesserung der Klarheit, Konsistenz und zur Steigerung der operativen Effizienz. Version 5.0 (18.08.2020) - Der Plan für die Interimsanalyse des PFS wurde wieder eingefügt und die relevanten Abschnitte des Protokolls wurden entsprechend angepasst. - Pläne zur Bewertung von explorativen Biomarkern wurden basierend auf Informationen aus anderen Studien zu Toripalimab und aktueller Peer-Review-Literatur integriert. - Sonstiges: Änderungen zur Berücksichtigung von Anfragen oder Rückmeldungen der Regulierungsbehörde, Errata sowie Korrekturen von Grammatik- und Zeichensetzungsfehlern, um die orthographischen Anforderungen zu erfüllen. Version 6.0 (14.10.2020) - Klarstellung, dass bei Überschreiten der Abbruchgrenze bei der Interimsanalyse des PFS, was zu einer Entblindung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszuordnung führen würde, Studienteilnehmer im Toripalimab-Arm, die unter der Therapie verbleiben, weiterhin mit Toripalimab versorgt werden würden. Bei Studienteilnehmern im Placebo-Arm, die unter der Therapie verbleiben, würde hingegen die Placeboinfusionen abgesetzt. • Verweise auf „keinen Crossover“ wurden aus ethischen Überlegungen und aufgrund der möglichen Genehmigung von Toripalimab für diese Indikation gestrichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Vor Beginn jedes studienspezifischen Eingriffs ist eine unterzeichnete Einverständniserklärung einzuholen. Um an der Studie teilnehmen zu können, müssen die Patienten alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1. Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre 2. Ein archiviertes Tumormuster oder eine frische Tumorbioptieprobe ist verfügbar 3. Histologische/zytologische Bestätigung eines Nasopharynxkarzinom 4. Primär metastasierendes (Stadium IVB gemäß dem Staging-System der UICC und des AJCC für Nasopharynxkarzinom, 8. Auflage) oder rezidivierendes Nasopharynxkarzinom nach kurativer Behandlung, das nicht für eine lokalregionale oder kurative Behandlung geeignet ist. Es wurden keine vorherigen systemische Chemotherapie bei metastasierter oder rezidivierter Erkrankung durchgeführt. 5. Für das rezidivierende Nasopharynxkarzinom nach kurativer Behandlung (einschließlich Strahlentherapie und/oder induktiver, gleichzeitiger oder adjuvanter Chemotherapie) muss der Zeitraum zwischen dem Wiederauftreten und der letzten Dosis der vorherigen Strahlentherapie oder Chemotherapie mehr als 6 Monate betragen. 6. Mindestens eine messbare Läsion gemäß RECIST v1.1 7. Lebenserwartung ≥ 3 Monate 8. Performance-Status 0 oder 1 gemäß den Kriterien der ECOG 9. Ausreichende Organfunktion: • Hämatologisch: Leukozyten $\geq 4,0 \times 10^9/L$, absolute Neutrophilenzahl $\geq 2,0 \times 10^9/L$, Hämoglobin ≥ 90 g/L und Thrombozyten $\geq 100,0 \times 10^9/L$. • Hepatisch: Bilirubin $\leq 1,5 \times ULN$ (Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom, die einen Serum-Bilirubinspiegel $\leq 3 \times ULN$ aufweisen, können eingeschlossen werden), AST und ALT $\leq 3 \times ULN$ (AST/ALT $\leq 5 \times ULN$ bei Lebermetastasen), mit alkalischer Phosphatase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		$\leq 3 \times \text{ULN}$ (ALP $\leq 5 \times \text{ULN}$ bei Leber- oder Knochenmetastasen); Albumin $\geq 3 \text{ g/dL}$. • INR oder PTZ oder aPTT $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. • Renal: Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ und Kreatininclearance $\geq 60 \text{ mL/min}$ gemäß der Cockcroft-Gault-Formel. 10. Toxizitäten aus vorheriger Therapie, Chirurgie oder Strahlentherapie müssen auf Grad 0 oder 1 gemäß den Kriterien des NCI CTCAE v5.0 zurückgegangen sein, ausgenommen jegliche Grade von Alopezie 11. Bereitschaft und Fähigkeit, den geplanten Besuchen, Behandlungsplänen, Labortests und anderen Studienverfahren nachzukommen 12. Weibliche Patienten sind berechtigt, an der Studie teilzunehmen, wenn sie: • Nicht gebärfähiges Potenzial haben (d. h. physiologisch nicht in der Lage sind, schwanger zu werden), einschließlich jeder Frau, die - o eine Hysterektomie hatte, - o eine bilaterale Oophorektomie (Eierstockentfernung) hatte, - o eine bilaterale Tubenligatur hatte, oder - o postmenopausal ist (vollständige Einstellung der Menstruation für Dauer ≥ 1 Jahr). • Gebärfähiges Potenzial haben, einen negativen Serum-Schwangerschaftstest beim Screening (innerhalb von 7 Tagen vor der 1. Verabreichung des Prüfpräparats) vorweisen können und angemessene Verhütungsmethoden vor der Studienteilnahme und während der gesamten Studiendauer bis 60 Tage nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats anwenden. Angemessene Verhütungsmethoden, die konsequent und gemäß sowohl dem Produktlabel als auch den Anweisungen des Arztes angewendet werden, sind wie folgt definiert: - o Jedes Intrauterinpessar mit einer dokumentierten Versagensrate von weniger als 1 % pro Jahr - o Doppelte Barrieremethoden, definiert als Kondom mit spermizider Gelform, Schaum, Zäpfchen oder Folie; oder Diaphragma mit Spermizid; oder männliches Kondom und Diaphragma Ausschlusskriterien: Patienten werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: 1. Vorgeschichte schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		monoklonale Antikörper oder auf irgendeinen Bestandteil der Toripalimab-Injektion 2. Aktive oder unbehandelte Metastasen des zentralen Nervensystems (z. B. Gehirn- oder Leptomeningealmetastasen), durch CT oder MRT während des Screenings und vorheriger radiografischer Untersuchungen festgestellt. Patienten, die vorherige Therapien für Gehirn- oder Leptomeningealmetastasen erhalten haben und seit ≥ 2 Monaten stabilisiert sind und die systemische Steroidtherapie (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) > 4 Wochen vor der Randomisierung abgebrochen haben, können eingeschlossen werden. 3. Rückenmarkskompression, die nicht definitiv mit einer Operation und/oder Strahlentherapie behandelt wurde, oder zuvor diagnostizierte und behandelte Rückenmarkskompression ohne Nachweis, dass die Erkrankung in den 2 Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil war 4. Patienten mit nekrotischen Läsionen haben ein potenzielles Risiko für massive Blutungen nach Ermessen des Prüfarztes 5. Unkontrollierte pleurale Ergüsse, perikardiale Ergüsse oder Aszites, die wiederholte Drainageverfahren erfordern. Patienten mit liegenden Kathetern (z. B. PleurX[®]-Katheter) sind zulässig. 6. Unkontrollierte tumorbedingte Schmerzen. Patienten, die Schmerzmedikation benötigen, müssen zu Studienbeginn auf einem stabilen Regime sein. Symptomatische Läsionen, die für eine palliative Strahlentherapie geeignet sind (z. B. Knochenmetastasen oder Metastasen, die Nervenkompression verursachen), sollten vor dem Studieneinschluss behandelt werden. Asymptomatische metastatische Läsionen, deren weiteres Wachstum wahrscheinlich funktionelle Defizite oder hartnäckige Schmerzen verursachen würde (z. B. epidurale Metastasen, die derzeit nicht mit einer Rückenmarkskompression assoziiert sind), sollten, wenn angemessen, vor dem Studieneinschluss für eine loco-regionale Therapie in Betracht gezogen werden. 7. Unkontrollierte oder symptomatische Hyperkalzämie ($\geq 1,5$ mmol/L ionisiertes Calcium oder Calcium ≥ 12 mg/dL) oder korrigiertes Serumcalcium, das größer ist als der ULN. 8. Malignome anderer Art als das Nasopharynxkarzinom innerhalb von 5 Jahren vor der Randomisierung, mit der Ausnahme von solchen mit einem vernachlässigbaren Risiko für Metastasen oder Tod (z. B. erwartetes 5-Jahres-Gesamtüberleben ≥ 90 %), die mit einem erwarteten kurativen Ergebnis behandelt wurden (wie adäquat behandeltes Carcinoma in situ des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gebärmutterhalses, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, lokalisiertes Prostatakarzinom, das mit kurativem Ziel behandelt wurde, ductales Carcinoma in situ, das chirurgisch mit kurativem Ziel behandelt wurde). 9. Vorherige Therapie, die auf den PD-1-Rezeptor, seinen Liganden PD-L1 oder den zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Protein 4-Rezeptor abzielt 10. Verwendung von antineoplastischer traditioneller pflanzlicher Medizin innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung 11. Größere chirurgische Eingriffe, die nicht zur Diagnose des Nasopharynxkarzinoms innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt wurden, oder eine erwartete Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs während der Studie 12. Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunitis, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, vaskuläre Thrombosen im Zusammenhang mit dem Antiphospholipid-Syndrom, Wegener-Granulomatose, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis. Patienten mit einer Vorgeschichte von autoimmunbedingter Hypothyreose, die auf einer stabilen Dosis von Schilddrüsenersatzhormonen sind, können für diese Studie in Frage kommen. Patienten mit kontrolliertem Typ-I-Diabetes mellitus, die auf einem stabilen Insulinregime sind, sind ebenfalls für diese Studie geeignet. 13. Behandlung mit systemischen immunstimulierenden Mitteln (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Interferone oder IL-2) innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, was kürzer ist) vor der Randomisierung. 14. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (> 10 mg täglich Prednisonäquivalent) oder anderen systemischen, immunsuppressiven Medikamenten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Prednison, Dexamethason, Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumor-Nekrosefaktor-Hemmer) innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung. Die Verwendung von topischen, okulären, intraartikulären, intranasalen und inhalativen Kortikosteroiden ist erlaubt. Patienten, die akute, niedrig dosierte, systemische immunsuppressive Medikamente erhalten haben (z. B. eine einmalige Dosis Dexamethason gegen Übelkeit), können nach Rücksprache und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Genehmigung durch den medizinischen Monitor in die Studie aufgenommen werden. Patienten mit einer Vorgeschichte von allergischen Reaktionen auf i. v. Kontrastmittel, die eine Steroidvorbehandlung erforderten, sollten eine Basis- und nachfolgende Tumorbewertung mittels MRT erhalten. Die Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden zur Behandlung von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, Mineralokortikoiden (z. B. Fludrocortison) für Patienten mit orthostatischer Hypotonie und niedrig dosierten ergänzenden Kortikosteroiden bei adrenokortikaler Insuffizienz ist erlaubt. 15. Patienten mit vorheriger allogener Stammzelltransplantation oder vorheriger solider Organtransplantation 16. Vorgeschichte von idiopathischer Lungenfibrose, medikamenteninduzierter Pneumonitis, organisierender Pneumonie (d. h. Bronchiolitis obliterans), idiopathischer Pneumonitis oder Nachweis aktiver Pneumonitis bei der Screening-Thorax-CT 17. Vorgeschichte einer Überempfindlichkeit gegenüber Gemcitabin oder Cisplatin oder gegenüber einer der Hilfsstoffe 18. Verwendung von Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Infektionskrankheiten wie Influenza, Varizellen usw.) innerhalb von 4 Wochen (28 Tagen) vor der Randomisierung 19. Aktive Infektion, einschließlich Tuberkulose (klinische Bewertung, die die Krankengeschichte, die körperliche Untersuchung, radiografische Befunde und TB-Tests gemäß den lokalen Richtlinien umfasst), Hepatitis B (bekannt positives HBV-Oberflächenantigen-Ergebnis und HBV-DNA, die im Labor der Studienstelle mit ≥ 1.000 cps/mL oder entsprechend der unteren Grenze des lokalen Labors nachgewiesen wurde), Hepatitis C oder HIV (positive HIV-Antikörper). Patienten mit einer früheren oder geheilten HBV-Infektion (definiert als das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Hepatitis-B-Kernantigen und das Fehlen von HBsAg) sind nur dann berechtigt, wenn sie negativ für HBV-DNA sind (HBV-DNA, die im Labor der Studienstelle < 1.000 cps/mL oder entsprechend der unteren Grenze des lokalen Labors nachgewiesen wurde). Patienten, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden, sind nur dann berechtigt, wenn die Polymerase-Kettenreaktion negativ für HCV-RNA ist. 20. Vorliegende medizinische Zustände mit klinischer Relevanz (wie Dyspnoe, Pneumonitis, Pankreatitis, unkontrollierbarer Diabetes, aktive oder unkontrollierbare Infektionen, Drogen- oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alkoholmissbrauch oder psychiatrische Erkrankungen), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Verabreichung der Studienmedikamente und die Einhaltung des Protokolls beeinträchtigen können 21. Vorhandensein einer signifikanten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, einschließlich Demenz und Anfällen 22. NCI CTCAE $\geq$ Grad 2 periphere Neuropathie 23. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen 24. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Herzkrankheit der New York Heart Association (Klasse II oder höher), Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung, instabile Arrhythmien oder instabile Angina. Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit, kongestiver Herzinsuffizienz, die nicht die oben genannten Kriterien erfüllen, oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 50\%$, müssen auf einem stabilen medizinischen Regime sein, das nach Meinung des behandelnden Prüfarztes optimiert ist, in Absprache mit einem Kardiologen, falls angebracht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 35 Studienzentren in China, Taiwan und Singapur durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Toripalimab Toripalimab wird in einer Dosis von 240 mg alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 60 Minuten verabreicht, gefolgt von einer 60-minütigen Beobachtungsphase (nur in den ersten 2 Zyklen erforderlich). Wenn keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, werden die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht. In der Chemotherapie-Phase (Zeitraum, in dem der Patient über die Dauer der geplanten Zyklen aktiv mit den chemotherapeutischen Wirkstoffen Cisplatin + Gemcitabin behandelt wird) wird Toripalimab vor Cisplatin + Gemcitabin verabreicht. Nach bis zu 6 Zyklen Chemotherapie kann während der Post-Chemotherapie-Phase (Phase nach Abschluss der letzten Chemotherapie-Zyklen mit den chemotherapeutischen Wirkstoffen Cisplatin + Gemcitabin) Toripalimab zusammen mit BSC alle 3 Wochen fortgesetzt werden, bis zu einer übermäßigen Toxizität oder einer fortschreitenden Erkrankung, dem Widerruf der Einwilligung, nach Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 2 Jahre. Vergleichspräparat: passendes Placebo Das Placebo wird alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 60 Minuten verabreicht, gefolgt von einer 60-minütigen Beobachtungsphase (nur in den ersten 2 Zyklen erforderlich). Wenn keine infusionsbedingten Reaktionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgetreten sind, werden die nachfolgenden Infusionen über 30 Minuten verabreicht. In der Chemotherapie-Phase wird das passende Placebo vor Cisplatin + Cisplatin verabreicht. Nach bis zu 6 Zyklen Chemotherapie können Placebo und BSC alle 3 Wochen fortgesetzt werden, bis zu einer übermäßigen Toxizität oder einer fortschreitenden Erkrankung, dem Widerruf der Einwilligung, nach Ermessen des Prüfarztes oder für maximal 2 Jahre. Begleitende Medikation, Dosis, Zeitplan und Verabreichungsmodus: Cisplatin + Gemcitabin In den Behandlungsarmen wird 60 Minuten nach dem Ende der Toripalimab-Injektion oder der Placebo-Infusion (nur in den ersten 2 Zyklen erforderlich) Gemcitabin in einer Dosis von 1.000 mg/m² intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 verabreicht, und Cisplatin in einer Dosis von 80 mg/m² intravenös über 4 Stunden wird am Tag 1 jedes Zyklus verabreicht. Die Chemotherapie wird alle 3 Wochen für bis zu 6 Zyklen gemäß der Packungsbeilage und den lokalen Standards für Prämedikation sowie anderen prophylaktischen Medikamente verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Das PFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten, von dem IRC bewerteten PD gemäß RECIST v1.1 oder dem Tod aus beliebiger Ursache (je nachdem, was zuerst eintritt). Sekundäre Endpunkte: • Klinisches Ansprechen gemäß RECIST v1.1 zur Bewertung der ORR, DoR und DCR ○ ORR, definiert als Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder PR ○ DCR, definiert als der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder PR als bestes Ansprechen oder eine SD, die für 6 Wochen aufrechterhalten wurde ○ DoR, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten eines vollständigen Ansprechens oder PR (je nachdem, welcher Status zuerst dokumentiert wurde) bis zum Zeitpunkt, an dem die PD oder der Tod dokumentiert wurde (je nachdem, was zuerst eintrat) • Klinisches Ansprechen gemäß irRECIST. In Fällen, in denen der Prüfarzt vermutet, dass die PD einer Pseudoprogression entspricht, wie z. B. einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zunahme der Tumorlast (einschließlich des Auftretens kleiner neuer Läsionen in neuen, nicht vitalen Bereichen), und in Abwesenheit einer signifikanten Verschlechterung des Leistungsstatus und der Laborwerte, ist die Fortsetzung der Behandlung bis zur Bestätigung der Progression durch wiederholte bildgebende Verfahren, die mindestens 4 Wochen später oder zum nächsten regelmäßig geplanten Bildgebungstermin durchgeführt werden, erlaubt. • Überlebensendpunkte: ○ PFS-Rate nach 1 und 2 Jahren, definiert als Anteil der Patienten ohne dokumentierte Progression gemäß RECIST v1.1 und die nach 1 und 2 Jahren nach Randomisierung leben. ○ OS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um das mediane Gesamtüberleben zu schätzen. ○ OS-Rate nach 1 und 2 Jahren, definiert als Anteil der Patienten, die nach der Randomisierung 1 bzw. 2 Jahre leben. • Sicherheit und Verträglichkeit werden während der gesamten Studie anhand der Inzidenz SUE, der Inzidenz und schwerer UE bewertet (kodiert nach bevorzugtem Begriff und Systemorganklasse unter Verwendung des MedDRA und eingestuft gemäß NCI CTCAE v5.0, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen, EKG und Laboruntersuchungen, klassifiziert nach Schweregrad gemäß NCI CTCAE v5.0). Angesichts des Wirkmechanismus von Toripalimab, welcher die immunregulatorischen Funktionen umfasst, sollte besondere Aufmerksamkeit auf immunbezogene UE gelegt werden. Weitere Details sind in der Prüfarztbroschüre zu finden • Serumspiegel von (neutralisierenden) ADA gegen Toripalimab und Trough-Konzentration, gemessen alle 4 Zyklen im 1. Jahr und danach alle 8 Zyklen bis zur PD, um die potenzielle Beziehung der immunogenen Reaktion zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen. • Lebensqualität, bewertet anhand des EORTC QLQ - C30, EORTC QLQ - H&N35 und ECOG-PS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte: - Bewertung prädiktiver, prognostischer und pharmakodynamischer explorativer Biomarker (einschließlich, aber nicht beschränkt auf PBMC, PD-L1, PD-1, Tumormutationslast und andere) in archiviertem und/oder frischem Tumorgewebe und Blut sowie deren Zusammenhang mit dem Krankheitsstatus, den Mechanismen der Resistenz und/oder der Reaktion auf Toripalimab - Bewertung der Nützlichkeit einer Biopsie zum Zeitpunkt der offensichtlichen PD, um offensichtliche Zunahmen des Tumervolumens, die mit der immunmodulatorischen Aktivität von Toripalimab (d. h. Pseudoprogression und Tumor-Immuninfiltration) zusammenhängen, von einer tatsächlichen PD zu unterscheiden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Außer den unter Amendment 1 – 5 beschriebenen Änderungen gab es keine weiteren Änderungen bei der Durchführung der Studie.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf dem primären Endpunkt des PFS. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die erwartete mediane PFS-Zeit beträgt etwa 7 Monate für die Standardchemotherapie (Cisplatin + Gemcitabin). Bei einer erwarteten Rekrutierungsdauer von 14 Monaten wurden 280 Patienten (140 pro Behandlungsarm) benötigt, um 200 PFS-Ereignisse etwa 25 Monate nach der Randomisierung des 1. Patienten zu beobachten, um eine Verbesserung des PFS mit einem HR von 0,67 bei einer Teststärke von 80 % und einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen. Es wurde eine Abbruchrate von 5 % über 12 Monate für das PFS angenommen wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Ein IRC wurde eingerichtet, um die Sicherheitsdaten fortlaufend zu evaluieren. Eine Zwischenanalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit des PFS wurde für den Zeitpunkt geplant, wenn etwa 130 PFS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet wurden. Dies wird etwa 18 Monate nach der Randomisierung des 1. Patienten erwartet, wobei der genaue Zeitpunkt der interimistischen Analyse von der tatsächlichen Häufigkeit der PFS-Ereignisse abhing. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch <u>Abbruch der Studie durch den Patienten</u> Die Patienten hatten das Recht, jederzeit freiwillig und ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen. Darüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hinaus hatte der Prüfarzt das Recht, einen Patienten jederzeit aus der Studie auszuschließen. Gründe für den Ausstieg aus der Studie konnten unter anderem folgende sein: • Rücknahme der Einwilligung des Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt • Ein medizinischer Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er weiter an der Studie teilnimmt • Der Prüfarzt oder Sponsor entscheidet, dass es im besten Interesse des Patienten ist • Non-Compliance des Patienten Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um Informationen über Patienten zu erhalten, die aus der Studie ausstiegen. Der Hauptgrund für den Ausstieg aus der Studie sollte auf dem entsprechenden eCRF dokumentiert werden. Patienten, die ihre Einwilligung zurückgezogen hatten, wurden jedoch (unabhängig vom Grund) nicht weiter verfolgt. Patienten, die aus der Studie ausschieden, wurden nicht ersetzt. <u>Abbruch der Studienbehandlung</u> Die Patienten mussten die Studienbehandlung abbrechen, wenn einer der folgenden Punkte auf sie zutraf: • Symptomatische Verschlechterung, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, wie vom Prüfarzt nach integrierter Bewertung der Röntgendaten, Biopsieergebnisse und des klinischen Status festgestellt • Nicht tolerierbare Toxizität im Zusammenhang mit der Studienbehandlung, einschließlich des Auftretens eines immunvermittelten UE, das vom Prüfarzt als inakzeptabel eingestuft wird, unter Berücksichtigung des möglichen Ansprechen des einzelnen Patienten auf die Therapie und den Schweregrad des Ereignisses • Jeder medizinischer Zustand, der die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn die Behandlung der Studie fortgesetzt werden würde • Anwendung einer anderen Krebstherapie, die nicht im Protokoll vorgesehen ist • Schwangerschaft • Fortschreiten der Erkrankung im Röntgenbild nach RECIST v1.1 Ausnahme: Patienten wurde es von dem medizinischen Monitor des Sponsors oder dessen Beauftragten sowie dem behandelnden Prüfarzt gestattet, die Behandlung (Toripalimab/Placebo) fortzusetzen, wenn die Kriterien für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		das progressive Krankheitsgeschehen gemäß RECIST v1.1 erfüllt waren und alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: • Nachweis eines klinischen Nutzens, wie vom Prüfarztes beurteilt • Abwesenheit von Symptomen und Anzeichen (einschließlich Verschlechterung der Laborwerte [z. B. neue oder sich verschlechternde Hyperkalzämie]), die auf eine eindeutige PD hinweisen • Kein Rückgang des ECOG-Leistungsstatus, der auf eine PD zurückzuführen ist • Abwesenheit von Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen (z. B. leptomeningeale Erkrankung), die nicht leicht durch protokollkonforme medizinische Interventionen vor der Wiederholungs-dosis behandelt und stabilisiert werden kann • Patienten müssen eine schriftliche Einwilligung geben, um zu bestätigen, dass sie auf alle bestehenden Standardbehandlungsoptionen zugunsten der Fortsetzung der Toripalimab/Placebo-Behandlung zum Zeitpunkt der initialen Progression verzichten Patienten, die eine 2. Progression (unter Bezugnahme auf die kleinste Summe nach der ersten Progression) gemäß RECIST v1.1 erfuhren, sollten die Behandlung mit Toripalimab/Placebo dauerhaft abbrechen. Während der Chemotherapiephase musste die Chemotherapie ohne Ausnahme eingestellt werden, wenn Patienten eine progressive Erkrankung gemäß den Kriterien von RECIST v1.1 erlebten. <u>Abbruch der Studiendurchführung und Studienstandorte</u> Der Sponsor hatte das Recht, diese Studie jederzeit zu beenden. Gründe für die Beendigung der Studie konnten unter anderem die folgenden sein: • Die Inzidenz oder Schwere von Nebenwirkungen in dieser oder anderen Studien deutet auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung für die Patienten hin • Die Patientenrekrutierung ist unzureichend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nach der Stratifizierung wurden die Patienten zufällig über das IWRS zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die permutierte Blockrandomisierung wurde angewendet, um eine ausgewogene Behandlungszuweisung in Bezug auf die vordefinierten Stratifizierungsfaktoren sicherzustellen, und zwar wie folgt: • ECOG-PS (0 oder 1) • Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasierend)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Toripalimab-Injektion und das Placebo waren in ihrem äußeren Erscheinungsbild identisch. Die Behandlung, die jeder Patient erhielt, wurde dem Prüfarzt, dem Personal des Studienzentrums, dem Patienten, dem Sponsor, der CRO oder der IRC nicht offengelegt. Die Behandlungscodes wurden von der Clinical Supplies-Abteilung des Sponsors verwaltet. Nachdem die schriftliche informierte Einwilligung eingeholt und die Eignung festgestellt worden war, gab das Personal am Studienstandort demografische und Basismerkmale im IWRS ein. Für Patienten, die für die Einschreibung geeignet waren, erhielt das Studienzentrum die Randomisierungsnummer und die Behandlungszuweisung des Patienten vom IWRS. Die Randomisierung zu einem der beiden Behandlungsarme erfolgte im Verhältnis 1:1.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Toripalimab und das Placebo waren in ihrem äußeren Erscheinungsbild identisch. Hinweis: Protokollgemäß wurde nach der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) die Studie entblindet. Die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur PD wurden von einem verblindeten IRC durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Toripalimab und das Placebo waren in ihrem äußeren Erscheinungsbild identisch.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen Die Wirksamkeitsanalysen beruhten überwiegend auf der ITT-Population, mit Ausnahme von einigen Analysen, wie z. B. die Sensitivitätsanalysen für das PFS, die auf dem PPS beruhen. Für Sicherheitsendpunkte wurde das SAS herangezogen. Statistische Analysen <u>Wirksamkeitsanalysen</u> Es wurde die nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode verwendet, um die PFS-Kurve in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen. Der Behandlungsunterschied im PFS wurde mittels des stratifizierten Log-Rank-Tests bewertet. Ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde eingesetzt, um das Ausmaß des Behandlungsunterschieds (d. h. das HR) zwischen den Behandlungsarmen zu beurteilen. HR-Wert und das zugehörige 95 %-KI wurden aus dem stratifizierten Cox-Modell berichtet. Die gleichen Stratifizierungsfaktoren, die bei der Randomisierung verwendet wurden, kamen sowohl beim Log-Rank-Test als auch beim Cox-Modell zur Anwendung. Die sekundären Analysen wurden für die PFS-Raten nach 1 Jahr und 2 Jahren nach Randomisierung sowie für die OS-Raten nach 1 Jahr und 2 Jahren durchgeführt. Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit dem besten Gesamtansprechen (vollständiges Ansprechen, PR, SD, PD) wurden zusammengefasst. Die ORR und DCR wurden zusammen mit dem 95 %-KI bestimmt. Die Kaplan-Meier-Kurve wurde verwendet, um die medianen Werte für DoR und das Gesamtüberleben, einschließlich dem 95 %-KI, in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen. <u>Patientenberichtete Ergebnisse</u> Zusammenfassende Statistiken (MW, StD, Median und Bereich) der absoluten Werte und der durchschnittlichen Veränderungen gegenüber der Baseline wurden für alle Skalen des EORTC QLQ - C30 und EORTC QLQ - H&N35 zu jedem Bewertungszeitpunkt für jeden Arm während der Verabreichung der Behandlung und der Überlebensnachbeobachtungsperiode dargestellt. Der MW inkl. 95 %-KI und der Median der absoluten Werte sowie der Veränderungen gegenüber der Basislinie wurden für Intervall- und kontinuierliche Variablen berichtet. Im Falle unvollständiger Daten wurde, sofern mehr als 50 % der zugehörigen Items einer Skala ausgefüllt wurden, ein anteiliger Wert berechnet, d. h. der Durchschnitt der beantworteten Items wurde ermittelt und auf die volle Skala hochgerechnet. Für Subskalen, bei denen weniger als 50 %

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Items ausgefüllt wurden, galt die Subskala als fehlend. Die Compliance-Rate und Gründe für fehlende Daten wurden zu jedem Zeitpunkt nach Behandlungsarm zusammengefasst. <u>Sicherheitsanalysen</u> Das Ausmaß der Exposition gegenüber der jeweiligen Studienmedikation wurde deskriptiv zusammengefasst als Anzahl der erhaltenen Zyklen (Anzahl und Anteil der Patienten), der Expositionsdauer (Tage), der kumulativen Gesamtdosis pro Patient (mg), der Dosisintensität und relativen Dosisintensität. Der Anteil der Patienten, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung, eine Dosisverzögerung oder ein Absetzen des Medikaments erforderlich war, wurde für jedes Studienmedikament zusammengefasst. Die Häufigkeit der oben genannten Dosisanpassungen und Absetzungen wurde nach Kategorie zusammengefasst. Für alle Dosierungsaufzeichnungen und für berechnete zusammenfassende Statistiken wurden Patientendatenlisten bereitgestellt. UE wurden nach MedDRA v20.0 oder höher kodiert. Für jede Studienbehandlung wurden Ereigniszahlen und Inzidenzraten nach SOC und PT tabellarisch aufgeführt. SUE, UE, die zum Tod führen, und UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden für jeden Arm tabellarisch aufgeführt. Häufig auftretende Nebenwirkungen, d. h. solche, die bei 5 % oder mehr der Patienten in jedem Arm auftraten, wurden anhand beschreibender Statistiken zusammengefasst. Alle Labortestergebnisse, Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, Messungen der Vitalfunktionen, Gewicht, ECOG-PS und EKG-Ergebnisse wurden für jeden Behandlungsarm bei jedem Besuch anhand beschreibender Statistiken für Rohzahlen und Veränderungen gegenüber Baseline zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Für das von der IRC bewertete PFS sowie das vom Prüfarzt bewertete PFS wurden folgende Subgruppen analysiert: • Alter (≤ 50 vs. > 50 Jahre) • Geschlecht (Männer vs. Frauen) • Abstammung (China vs. Andere) • ECOG-PS zu Baseline (0 vs. 1) • Krankheitsstadium (rezidivierend vs. metastasiert) • EBV-Kopienzahl (< 500 vs. ≥ 500; < 2.000 vs. ≥ 2.000) • PD-1-Status zu Baseline (TC < 1 % vs. ≥ 1 % vs. fehlend; TC < 5 % vs. ≥ 5 % oder fehlend; IC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		< 1 % vs. ≥ 1 % oder fehlend; IC < 5 % vs. ≥ 5 % oder fehlend; TC ≥ 1 % oder IC ≥ 1 % vs. TC < 1 % und IC < 1 % vs. fehlend; TC ≥ 5 % oder IC ≥ 5 % vs. TC < 5 % und IC ≥ 5 % vs. fehlend) Sensitivitätsanalysen: Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der primären PFS-Ergebnisse zu prüfen. Diese Analysen bezogen sich auf die Stratifizierung (z. B. unstratifizierte Analyse oder Verwendung der im eCRF tatsächlich dokumentierten Stratifikationsfaktoren), der Berücksichtigung des Beginns einer neuen Anti-Tumor-Therapie als Ereignis, die Analysepopulation (PPS), die Bewertung als Ereignis anstelle der Zensierung bei fehlenden Tumorbewertungen sowie die Zensierung trotz fehlender Bewertung (z. B. bedingt durch COVID-19). PFS, ORR, DoR und DCR wurden anhand von irRECIST-Kriterien analysiert, basierend auf den Bewertungen des IRC und des Prüfarztes.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin a) 146 b) 146 c) 146 Placebo + Cisplatin + Gemcitabin a) 143 b) 143 c) 143
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe nachfolgendes Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienzeitraum: Erste schriftliche Einwilligung durch ersten Studienteilnehmer unterzeichnet: 18.10.2018 Letzte Visite des letzten Studienteilnehmers: 18.11.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010. ADA: Anti-Drug Antibody (Arzneimittelgerichteter Antikörper), AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALT: Alaninaminotransferase; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartataminotransferase; BSC: Best Supportive Care; COVID-19: Coronavirus Disease 19 (Coronavirus Krankheit 19); cps: Counts per Second; CRO: Clinical Research Organisation; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DNA: Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure); DoR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: Electronic Case Report Form; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ - C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; EORTC QLQ-H&N35: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35; HBsAG: Hepatitis-B-Surface-Antigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; IC: Immune Cell (Immunzelle); IL-2: Interleukin 2; INR: International Normalized Ratio; IRC: Independent Review Committee (Unabhängiges Expertengremium); irRECIST: Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ITT: Intention-to-Treat; i. v.: Intravenös; IWRS: Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells (Periphere mononukleare Zellen); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PD-1: Programmed Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PFS: Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PMBC: Peripheral Blood Mononuclear Cells; PPS: Per Protocol Set; PR: Partial Response (Partielles Ansprechen); PT: Preferred Term nach MedDRA; PTZ: Prothombinzeit; RCT: Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RNA: Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure); SAS: Sicherheitsanalyseset; SD: Stable Disease (Stabile Erkrankung); SOC: System Organ Class nach MedDRA; StD: Standard Deviation (Standardabweichung); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TB: Tuberkulin; TC: Tumor Cell (Tumorzelle); UE: Unerwünschtes Ereignis; UICC: International Union Against Cancer; ULN: Upper Level of Normal (Oberer Grenzwert des Normbereichs).		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

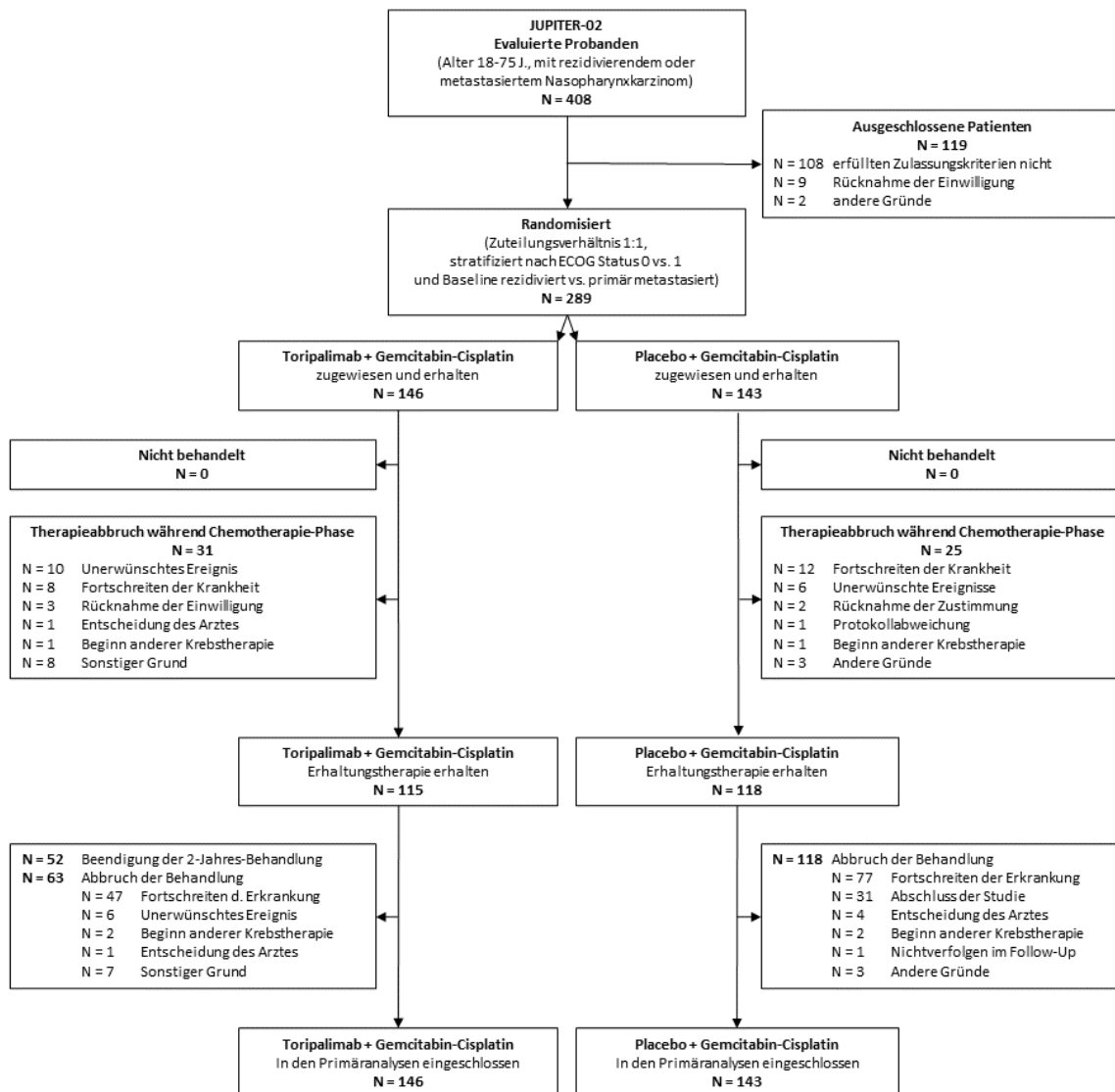


Abbildung 4-165: Flow-Chart des Patientenflusses der Studie JUPITER-02

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUPITER-02

Studie: JUPITER-02**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [40]	A
Studienprotokoll [45]	B
Statistischer Analyseplan [43]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie JUPITER-02 handelt sich um eine randomisierte Studie.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie JUPITER-02 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Allerdings wurde protokollgemäß nach der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wurde auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns je nach Endpunkt unterschiedlich auswirkt. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsendpunkte zu reduzieren, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur PD von einem verblindeten IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (RECIST v1.1).
A, B, C

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie JUPITER-02 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Allerdings wurde protokollgemäß nach der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) die Studie entblindet. Dies galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wurde auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns je nach Endpunkt unterschiedlich auswirkt. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsendpunkte zu reduzieren, wurde die Auswertung der Angaben zum Therapieansprechen und zur PD von einem verblindeten IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (RECIST v1.1).
A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie JUPITER-02 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines computerbasierten IWRS erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und behandelnde Personen waren bis zu der Interimsanalyse des Endpunktes PFS (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) verblindet. Ab dem Zeitpunkt der fehlenden Verblindung besteht grundsätzlich ein Risiko für Verzerrungen, das je nach Endpunkt unterschiedlich ausgeprägt ist und sich entsprechend in den dargestellten Ergebnissen widerspiegeln kann. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie JUPITER-02 als niedrig eingestuft.

A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde durch verblindete Endpunkterheber bis zur Überschreitung der vordefinierten Abbruchgrenze der PFS-Analysen erhoben. Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ist aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und objektiver Kriterien eine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.

Durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Prüfarzt nach Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze der PFS-Analysen ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben zu erwarten, da der Endpunkt auf Basis von klar definierten und objektiven Kriterien erfasst wurde.

Weiterhin ist eine ergebnisabhängige Berichterstattung auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt PFS wurde durch verblindete Endpunkterheber bis zur Überschreitung der vordefinierten Abbruchgrenze der PFS-Analysen erhoben. Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts PFS zu erwarten, da die Ergebnisse, die bei der Analyse des PFS berücksichtigt werden, auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (Tod und Progression) erfasst wurden. Das Ereignis Tod ist per se ein objektives Ereignis und das Ereignis Progression wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (RECIST v1.1) erfasst. Um den Einfluss der Entblindung auf Endpunktebene weiterhin zu minimieren, wurde die Bewertung der Progression von einem IRC durchgeführt.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.
Durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Prüfarzt nach Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze der PFS-Analysen ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts PFS zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem IRC durchgeführt wurde und auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (RECIST v1.1). Dies minimiert den Einfluss des offenen Studiendesigns auf Endpunktebene.
Weiterhin ist eine ergebnisabhängige Berichterstattung auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population.
Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS.

Endpunkt: Vollständiges Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt vollständiges Ansprechen wurde durch verblindete Endpunkterheber bis zur Überschreitung der vordefinierten Abbruchgrenze der PFS-Analysen erhoben. Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts vollständiges Ansprechen zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem IRC durchgeführt wurde und auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (RECIST v1.1). Dies minimiert den Einfluss des offenen Studiendesigns auf den Endpunkt.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts vollständiges Ansprechen erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen.
Durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Prüfarzt nach Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze der PFS-Analysen ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts Vollständiges Ansprechen zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem IRC durchgeführt wurde und auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (RECIST v1.1). Dies minimiert den Einfluss des offenen Studiendesigns auf Endpunktebene.
Weiterhin ist eine ergebnisabhängige Berichterstattung auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population.
Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt vollständiges Ansprechen.

Endpunkt: EORTC QLQ - C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt EORTC QLQ - C30 wurde durch verblindete Endpunkterheber bis zur Überschreitung der vordefinierten Abbruchgrenze der PFS-Analysen erhoben. Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) erfolgte ab diesem Zeitpunkt die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 unverblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen.

Bei dem Endpunkt EORTC QLQ - C30 ist der Patient selbst der Endpunkterheber. Durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Prüfarzt nach Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze der PFS-Analysen besteht ein Risiko für die Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts EORTC QLQ - C30.

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ - C30.

Endpunkt: EORTC QLQ - H&N35**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 wurde durch verblindete Endpunkterheber bis zur Überschreitung der vordefinierten Abbruchgrenze der PFS-Analysen erhoben. Durch die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) erfolgte ab diesem Zeitpunkt die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 unverblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35 erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im Studienbericht dargestellten Analysen der im Dossier betrachteten Endpunkte folgen der im SAP bzw. im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungsstrategie.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen.
Bei dem Endpunkt EORTC QLQ - H&N35 ist der Patient selbst der Endpunkterheber. Durch das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Prüfarzt nach Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze der PFS-Analysen besteht ein Risiko für die Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts EORTC QLQ - H&N35.
Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population.
Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ - H&N35.

Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Dokumentierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte vom behandelnden Prüfarzt bis zur Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze für die p-Wert der PFS-Analysen, die zur Erhaltung eines 2-seitigen Gesamt-p-Werts von 0,05 festgelegt wurde, verblindet. Dies geschah zum Zeitpunkt der prädefinierten Interimsanalyse für PFS (erster Datenschnitt am 30.05.2020).

Der Endpunkt UE wurde durch den behandelnden Prüfarzt bis zur Überschreitung der vordefinierten Abbruchgrenze der PFS-Analysen dokumentiert. Nach der Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) war der behandelnde Prüfarzt, welcher die UE gemäß die NCI-CTCAE dokumentierte, nicht mehr verblindet.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts UE erfolgte auf Basis des SAS. Die Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Mit einer Übereinstimmung von 100 % für den Toripalimab- und Placebo-Arm entspricht das SAS der ITT-Population. Dementsprechend wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja: ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Datenauswertung des Endpunkts EORTC QLQ - C30 erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**
☒ **niedrig**
☒ **niedrig**
☐ **niedrig**

☒ **hoch**
☐ **hoch**
☐ **hoch**
☒ **hoch**

Jegliche UE
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)
SUE
UE, die zum Therapieabbruch führten

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist bei den Endpunkten zu den UE auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vordefiniert waren. Mit einer Übereinstimmung von 100 % für den Toripalimab- und Placebo-Arm entspricht das SAS der ITT-Population. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Die Gesamtrate für jegliche UE ist kein objektiv bestimmbarer Endpunkt und die Endpunkterhebung fand ab dem Zeitpunkt der Überschreitung der vordefinierte Abbruchgrenze der PFS-Analysen unverblindet statt. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunkts nicht ausgeschlossen werden. Dies führt endpunktspezifisch zu einer Verzerrung der Ergebnisse für jegliche UE und UE, die zum Therapieabbruch führten. Da die Endpunkte schwere UE und SUE durch objektive Kriterien definiert wurden, kann eine Verzerrung dieser Ergebnisse trotz fehlender Verblindung ausgeschlossen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie JUPITER-02

Die weiteren Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnissen der Studie JUPITER-02 befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 Anhang 4-G).