

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Toripalimab (LOQTORZI®)*

LEO Pharma GmbH

**Modul 4 B**

*Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem  
fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem  
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	19
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	20
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	21
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	22
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Metaanalysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	28
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	35
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	39
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	44
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	45

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	50
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	53
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	53
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	54
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	54
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	57
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	57
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	58
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	59
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	61
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	63
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	64
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	64
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	64
4.4.2.1	Therapeutischer Bedarf: Krankheitslast und Prognose.....	65
4.4.2.2	Erweiterung des Therapiespektrums durch Toripalimab.....	65
4.4.2.3	Relevanz der Studie JUPITER-06 für die Nutzenbewertung .....	66
4.4.2.4	Darstellung der Studie JUPITER-06.....	66
4.4.2.4.1	Studiendesign .....	66
4.4.2.4.2	Datenschnitte.....	66
4.4.2.4.3	Studienpopulation .....	67
4.4.2.4.4	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext .....	67
4.4.2.4.5	Endpunkte .....	68
4.4.2.4.5.1	Mortalität .....	68
4.4.2.4.5.2	Morbidität .....	68
4.4.2.4.5.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	71
4.4.2.4.5.4	Sicherheit und Verträglichkeit.....	71
4.4.2.4.5.5	Auswertungszeitpunkte .....	72
4.4.2.4.5.6	Analysepopulation .....	72
4.4.2.4.6	Studienergebnisse.....	72
4.4.2.4.6.1	Mortalität .....	79
4.4.2.4.6.2	Morbidität .....	80
4.4.2.4.6.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	82
4.4.2.4.6.4	Sicherheit und Verträglichkeit.....	83

4.4.2.5	Schlussfolgerungen zur Verbesserung der Behandlungsperspektiven für Patienten durch Toripalimab.....	84
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	86
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	86
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	86
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	87
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	87
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	87
4.6	Referenzliste.....	89
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche .....</b>		<b>92</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>96</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....</b>		<b>98</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>99</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>120</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>123</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.4.2.4.6 gezeigten Ergebnissen für die Studie JUPITER-06.....</b>		<b>134</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien .....	17
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	49
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	51
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	52
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	54
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	55
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	55
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	56

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	58
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	59
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	62
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	63
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie JUPITER-06 .....	73
Tabelle 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	86
Tabelle 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	120
Tabelle 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	124

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B1.....	36
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B2.....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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.
BICR	Blinded Independent Central Review (Verblindete unabhängige zentrale Begutachtung)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
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 - OES18	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Ösophagus 18
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICI	Immunecheckpoint-Inhibitor
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
mm	Millimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl an Patienten in der Analysepopulation
n.a.	Nicht ausgewertet
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PRO	Patient Reported Outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren)
SAS	Sicherheitsanalyseset

SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	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 UE
TPS	Tumor Proportion Score (Tumorproportionscore)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
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
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 Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Für die Nutzenbewertung wurde das Anwendungsgebiet in 2 Teilpopulationen unterteilt und die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

##### ***Teilpopulation B1***

Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression  $\geq 1\%$  oder einem kombinierten positiven Score (Combined Positive Score, CPS)  $\geq 10$ , in der Erstlinientherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS  $\geq 10$ ) [1]

##### ***Teilpopulation B2***

Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$  aufweisen, in der Erstlinientherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil [1]

##### **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. Es wurden keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzen von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für beide Teilpopulationen identifiziert.

##### **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**

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert, sodass keine Nachweise der Aussagekraft vorgelegt werden.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist mit einer sehr schlechten Prognose verbunden, da die Erkrankung meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Die therapeutischen Ziele in der palliativen Situation sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens und die Verbesserung der Lebensqualität bei möglichst geringer Nebenwirkungsbelastung. Die hohe Symptomlast führt zu erheblichem Leidensdruck, wodurch ein dringender Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen besteht; ein Anliegen, das auch die aktuelle deutsche Leitlinie unterstreicht.

Toripalimab adressiert diesen Bedarf als innovativer Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Inhibitor mit einem besonderen Wirkmechanismus und hoher Bindungsaffinität, was eine stärkere Immunaktivierung auch bei niedriger PD-L1-Expression ermöglicht.

Obwohl die Studie JUPITER-06 aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten Vergleichstherapie nicht formal berücksichtigt werden kann, liefern ihre Ergebnisse wichtige Hinweise auf das Potenzial von Toripalimab zur Verbesserung der Versorgungssituation und zur Schließung bestehender therapeutischer Lücken.

Es handelt sich bei der Studie JUPITER-06 um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie mit 514 Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Sie erhielten entweder Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel oder Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel. Nach der Chemotherapie folgte eine Monotherapiephase mit Toripalimab bzw. Placebo. Die Studie umfasste 4 Datenschnitte und eine Langzeitnachbeobachtung zur Bewertung von Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben (Progression-Free Survival, PFS), patientenberichteten Endpunkten und Sicherheit. Die Studienpopulation bestand ausschließlich aus asiatischen Patienten mit hoher Tumorlast und schlechter Prognose. Die Behandlungsschemata und die PD-L1-Expression gelten als übertragbar auf den europäischen Versorgungskontext. Auch die eingesetzte Kombinationschemotherapie von Cisplatin mit Paclitaxel wird in Europa als geeignete Alternative zur Standardkombination mit 5-Fluorouracil angesehen. Pharmakokinetische und biomarkerbezogene Unterschiede zwischen asiatischen und europäischen Patienten sind laut aktueller Evidenz nicht klinisch relevant. Insgesamt wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation als gegeben angesehen.

Die Studie JUPITER-06 zeigt, dass Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel das Gesamtüberleben und die Krankheitskontrolle bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom signifikant verbessert. Das Sterberisiko war um 28 % reduziert und auch das Risiko für Progression oder Tod sank um 42 %. Die objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate waren unter Toripalimab deutlich höher, ebenso die Dauer des Tumoransprechens. Die allgemeine und tumorspezifische Symptomlast sowie die Lebensqualität blieben über den gesamten Behandlungszeitraum stabil. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten unter beiden Behandlungen sehr häufig auf, was bei einer intensiven Chemotherapie in dieser Patientengruppe zu erwarten ist. Unter Toripalimab war die Rate schwerer und schwerwiegender Ereignisse sowie therapiebedingter Therapieabbrüche etwas höher, jedoch ohne Unterschiede bei therapiebedingten Todesfällen. Die beobachteten immunvermittelten Nebenwirkungen sind bekannt und in der Fachinformation umfassend beschrieben, inklusive konkreter Maßnahmen zur Überwachung und Behandlung.

Insgesamt belegen die Ergebnisse der Studie JUPITER-06, dass die Zugabe von Toripalimab zu Cisplatin und Paclitaxel eine wirksame und verträgliche neue Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom darstellt, die alle therapeutischen Ziele in der Indikation erfüllt: Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Krankheitskontrolle und Erhaltung der Lebensqualität.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom bietet die Therapie mit Toripalimab einen klaren Zugewinn an Lebenszeit, ohne zusätzliche Belastung durch neue oder verstärkte Symptome. Die Behandlung ermöglicht eine wirksame Kontrolle des Tumorwachstums und eine Verzögerung der Krankheitsprogression, wodurch Patienten ihre Lebensqualität, Selbstständigkeit und sozialen Alltag trotz intensiver Therapie weitgehend erhalten können. Ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement stellt sicher, dass mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Da der Therapieeffekt unabhängig von der PD-L1-Expression nachgewiesen wurde, profitieren nun erstmals auch Patienten mit Tumor Proportion Score (Tumorproportionsscore, TPS)  $< 1$  und CPS  $< 10$  von einer Erstlinien-Checkpoint-Inhibition. 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 [2]. Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel wurde für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem Score von 4 bewertet, was einen sehr hohen klinischen Nutzen im nichtkurativen Setting bedeutet [3]. Insgesamt eröffnet Toripalimab eine neue Perspektive in einer bislang stark limitierten Therapielandschaft und trägt zu einem therapeutisch bedeutsamen Nutzen bei.

## 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 in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder

metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [4]. 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 [5].

### **Patientenpopulation**

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurde die folgende Population betrachtet: Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die zuvor keine systemische Chemotherapie erhalten haben.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Toripalimab gemäß Fachinformation [4].

### **Vergleichstherapie**

Die von G-BA zugrunde gelegte zVT bezieht sich auf 2 Teilpopulationen (siehe Modul 3B):

#### ***Teilpopulation B1***

Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  oder einem CPS  $\geq 10$  in der Erstlinientherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS  $\geq 10$ ) [1]

#### ***Teilpopulation B2***

Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$  aufweisen, in der Erstlinientherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil [1]

### **Endpunkte**

Die Bewertung erfolgte anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

## Studientypen

Die Bewertung erfolgte auf Basis von Ergebnissen einer randomisierten kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) [6]).

### 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 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
1 Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung	A1	Population nicht wie in E1 definiert
2 Intervention	E2	Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel in zugelassener Dosierung	A2	Intervention nicht wie in E2 definiert
3 Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: <b>Teilpopulation B1:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab + fluoropyrimidin- und</li> </ul>	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
		platinbasierte Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ) <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab + Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> </ul> <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie (CPS <math>\geq 10</math>)</li> </ul> <b>Teilpopulation B2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cisplatin + 5-Fluorouracil (keine Tumorzell-PD-L1-Expression <math>&gt; 1\%</math> und keinen CPS <math>&gt; 10</math>)</li> </ul>		
4 Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird berichtet	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, CTIS oder EU-CTR) oder einem nicht mehr zu durchsuchenden Register (ICTRP) (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
CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; 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 Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) definiert die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Toripalimab im vorliegenden Anwendungsgebiet [4]. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) ist Toripalimab in der zugelassenen Darreichungsform und Dosierung [4]. 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 3B, 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). 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 getroffen, 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. Es beinhaltet auch, dass Treffer aus anderweitig durchsuchten Registern, die in einer separaten Suche in Studienregistern identifiziert werden, die in der Literaturdatenbank der Cochrane Library identifiziert werden, nicht betrachtet werden. 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 wurde für beide Teilpopulationen des zu bewertenden Anwendungsgebiet von Toripalimab gemeinsam am 13.11.2025 gemäß der Vorgaben in der am 18.11.2025 in-Kraft getretenen Modulvorlage in den Datenbanken MEDLINE (inkl. „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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Bundesausschuss**

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 –ergebnissen<sup>1</sup>. 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.

---

<sup>1</sup> 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

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 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 je Teilpopulation auf Basis der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-1 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 je Teilpopulation 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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert, sodass keine Nachweise der Aussagekraft vorgelegt werden.

#### **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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> beziehungsweise STROBE-Statements<sup>4</sup> 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.*

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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 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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert. Daher erfolgt keine Beschreibung von Design und Methodik.

#### **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.*

*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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert. Daher werden keine Patientencharakteristika und patientenrelevante Endpunkte dargestellt.

### 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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<sup>6,7</sup> 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 verwendet<sup>8</sup> 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<sup>9,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> 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.

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

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.*

*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.*

Nicht zutreffend. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden keine Meta-Analysen dargestellt.

#### **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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

#### **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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

#### 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 darstellen<sup>10</sup>. 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)<sup>11</sup> 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)<sup>12</sup> sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)<sup>13</sup>.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta<sup>14</sup> 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 ist<sup>15</sup>.

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

---

<sup>10</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> 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.

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

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

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>16, 17, 18</sup>

*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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

---

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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

<sup>18</sup> 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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>Teilpopulation B1</b>					
JUPITER-06 (JS001-021-III-ESCC)	Ja (pivotal)	Ja	Abgeschlossen	01/2019 – 09/2023	1. Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel 2. Placebo + Cisplatin + Paclitaxel
<b>Teilpopulation B2</b>					
JUPITER-06 (JS001-021-III-ESCC)	Ja (pivotal)	Ja	Abgeschlossen	01/2019 – 09/2023	1. Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel 2. Placebo + Cisplatin + Paclitaxel
RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 4-2 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 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
<b>Teilpopulation B1</b>	
JUPITER-06 (JS001-021-III-ESCC)	Vergleichstherapie weicht ab (A3).
<b>Teilpopulation B2</b>	
JUPITER-06 (JS001-021-III-ESCC)	Vergleichstherapie weicht ab (A3).
RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)	

#### 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.

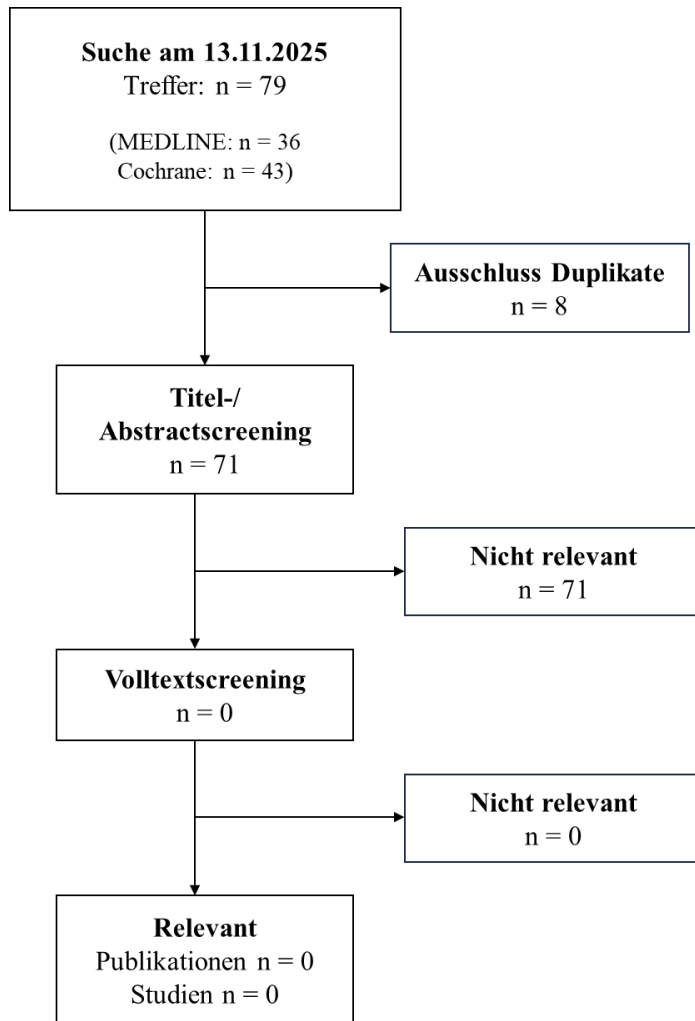


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B1

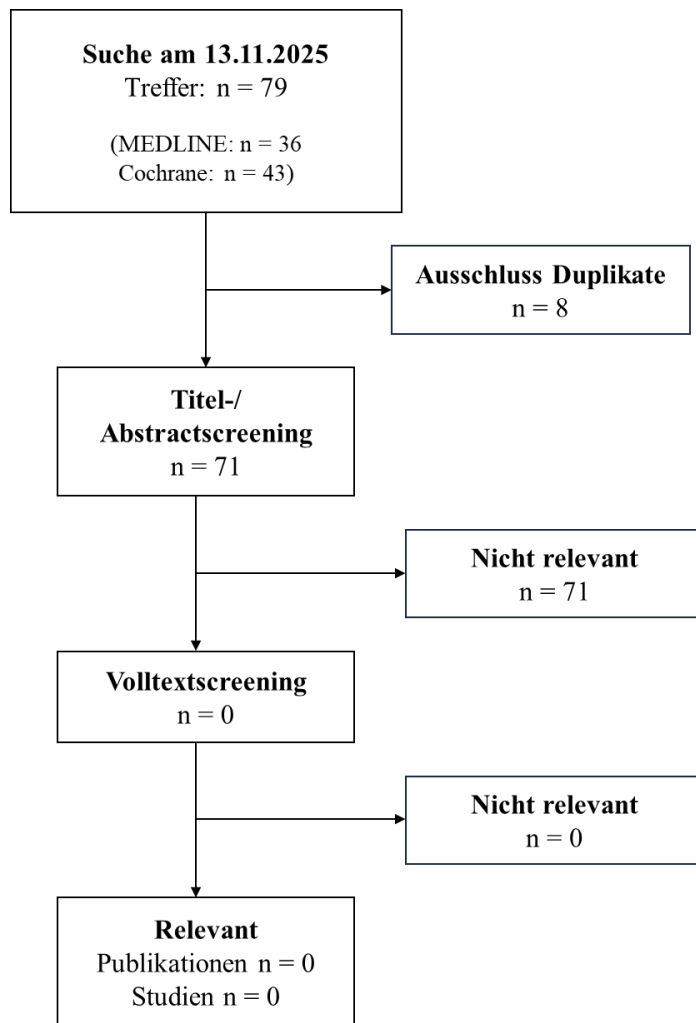


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation B2

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 8 Dubletten wurden 71 Publikationen geprüft.

Für Teilpopulation B1 wurden 71 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Somit verblieben keine Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien konnten somit für Teilpopulation B1 keine relevanten Publikationen oder Studien identifiziert werden.

Für Teilpopulation B2 wurden 71 Publikationen durch Titel- und Abstractscreening ausgeschlossen. Somit verblieben keine Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Auf Basis der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien konnten somit für Teilpopulation B2 keine relevanten Publikationen oder Studien 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 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Teilpopulation B1</b>				
Nicht zutreffend				
<b>Teilpopulation B2</b>				
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-2) 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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Teilpopulation B1</b>				
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
<b>Teilpopulation B2</b>				
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

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 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Teilpopulation B1</b>						
Nicht zutreffend						
<b>Teilpopulation B2</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie).</p>						

### **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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
Nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

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

Studie	N	Alter	Geschlecht	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Gruppe		(Jahre)	w/m (%)	
Nicht zutreffend				

*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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

#### 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 4-10: 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			
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 4-10 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

#### 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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 Verlaufs-beobachtungen 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  $\geq 3$  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 SOCs 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  $\geq 3$ ) 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.

*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 4-14: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend. Es wurde keine, für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert.

*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.*

<Abbildung Metaanalyse>

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

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.

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

#### 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.<sup>19</sup>

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.

<sup>16</sup> unbesetzt

- 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.
- 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.*

Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 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.*

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

*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.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

## 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 Einbeziehungswise 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 4-17: 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 Endpunkzebene 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 4.3.1.3.2.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: 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 4-19: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-20 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 4-21: 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 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 4-22: 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 4-22 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 4-23: 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 4-24: 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 4-25: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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 4-25 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 4-26: 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 4-27: 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.*

#### **4.3.2.3.3.2 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. Für die Erstlinienbehandlung des inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten liegt mit der Zulassungsstudie JUPITER-06 zwar eine RCT im Anwendungsgebiet vor. Der G-BA sieht jedoch, abhängig vom PD-L1-Status, entweder eine Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-basierte Kombinationstherapie (Nivolumab oder Pembrolizumab jeweils mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) oder Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zVT vor.

Die in der Studie JUPITER-06 eingesetzte Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel stellt somit keine der vom G-BA anerkannten zVT dar. Daher kann für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden und eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entfällt.

##### 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.*

#### **4.4.2.1 Therapeutischer Bedarf: Krankheitslast und Prognose**

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist mit einer sehr ungünstigen Prognose und einer niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 17 % verbunden [7]. Die Erkrankung wird häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, sodass sich die meisten Patienten bei Erstdiagnose bereits in einer palliativen Situation befinden. In diesen Stadien besteht keine Aussicht auf Heilung; das therapeutische Ziel ist daher die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität und Reduktion therapieassoziierter Nebenwirkungen. Die Patienten leiden unter einer Vielzahl belastender Symptome wie Dysphagie, Schmerzen, Inappetenz, Gewichtsverlust, tumorassozierten Schmerzen, gastrointestinalen Blutungen und Anämie, was zu einem erheblichen physischen und psychischen Leidensdruck führt [8].

Angesichts der schlechten Prognose und der hohen Symptomlast besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf an wirksamen Behandlungsoptionen, die das Überleben verlängern und die Lebensqualität verbessern. Dies ist auch explizites Ziel der aktuellen deutschen Leitlinie für die palliative Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (siehe Modul 3.2) [7, 9].

#### **4.4.2.2 Erweiterung des Therapiespektrums durch Toripalimab**

Toripalimab adressiert diesen hohen therapeutischen Bedarf, indem es als humanisierter, monoklonaler Antikörper gezielt den PD-1-Rezeptor auf T-Lymphozyten blockiert und so die Immunantwort gegen Tumorzellen reaktiviert. Im Unterschied zu anderen PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab oder Pembrolizumab weist Toripalimab einen innovativen Wirkmechanismus innerhalb dieser Klasse auf: Es bindet an eine spezifische Region (die FG-Schleife) des PD-1-Rezeptors und zeigt eine deutlich höhere Bindungsaffinität. Diese molekulare Besonderheit ermöglicht eine potenziell stärkere Hemmung der PD-1-Signalübertragung und damit eine effektivere Immunantwort, auch bei niedriger PD-L1-Expression (siehe Modul 3.2).

Die hohe klinische Relevanz von Toripalimab wird auch in der Onkopedia-Leitlinie, einer der wichtigsten und am besten anerkannten evidenzbasierten Leitlinien im deutschsprachigen Raum, unterstrichen. In der kürzlich aktuellen Version für das Ösophaguskarzinom [8] (Oktober 2025) wird Toripalimab als zugelassener PD-1-Antikörper in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel explizit als Erstlinienoption für das metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus empfohlen, und zwar unabhängig von der PD-L1-Expression. Damit wird Toripalimab als relevante Erweiterung des therapeutischen Spektrums hervorgehoben und sein Stellenwert in der aktuellen Versorgung klar betont.

#### 4.4.2.3 Relevanz der Studie JUPITER-06 für die Nutzenbewertung

Auch wenn die Studie JUPITER-06 aufgrund der Vergleichstherapie, die von der vom G-BA definierten zVT abweicht, nicht für die formale Nutzenbewertung durch den G-BA berücksichtigt werden kann, werden ihre Ergebnisse im Folgenden dargestellt, um das Potenzial dieser neuen Therapieoption für die betroffene Patientengruppe im Versorgungskontext zu verdeutlichen. Gerade bei einer Erkrankung mit schlechter Prognose und begrenzten Therapieoptionen ist es besonders wichtig, sowohl die medizinischen Vorteile des innovativen Wirkmechanismus von Toripalimab innerhalb der Wirkstoffklasse der PD-1-Inhibitoren als auch dessen Beitrag zur Deckung der bislang ungedeckten Versorgungslücke klar und nachvollziehbar darzustellen. Die Einbeziehung der Ergebnisse der Studie JUPITER-06 trägt somit dazu bei, eine evidenzbasierte und patientenorientierte Entscheidungsfindung im Rahmen des G-BA-Verfahrens zu unterstützen.

#### 4.4.2.4 Darstellung der Studie JUPITER-06

##### 4.4.2.4.1 Studiendesign

Die Studie JUPITER-06 ist eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Toripalimab (240 mg, intravenös [i. v.]) in Kombination mit Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) und Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) oder Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel. Die Randomisierung wurde nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. 1) und vorheriger Radiotherapie (ja vs. nein) stratifiziert [10, 11].

Die Studie bestand aus einer Chemotherapiephase von insgesamt 18 Wochen, in der die Patienten entweder Toripalimab oder Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel an Tag 1 jedes 3-wöchigen Zyklus erhielten (bis zu 6 Zyklen). Im Anschluss daran folgte eine Post-Chemotherapiephase mit Toripalimab oder Placebo als Monotherapie, wobei auch hier die Zyklen jeweils 3 Wochen dauerten. Die Behandlung wurde in beiden Behandlungsarmen bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, nach Ermessen des Prüfarztes, einem Studienabbruch durch den Patienten oder maximal 2 Jahre fortgeführt. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns befindet sich im Anhang 4-G.

##### 4.4.2.4.2 Datenschnitte

Neben der finalen Analyse war für die Studie JUPITER-06 eine Interimsanalyse zur Bewertung des PFS geplant. Da zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 22.03.2021) bereits ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens beobachtet wurde, erfolgte die Entblindung der Studie. Es wurden ebenso die abschließenden Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PRO) sowie eine Sicherheitsanalyse durchgeführt.

Es wurde eine zusätzliche, nicht präspezifizierte Interimsanalyse durchgeführt. Zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse (2. Datenschnitt vom 15.02.2022) erfolgte eine Analyse des Gesamtüberlebens sowie eine aktualisierte Sicherheitsanalyse.

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt vom 23.02.2023) wurde am Studienende zusammen mit der abschließenden Sicherheitsanalyse durchgeführt.

#### 4.4.2.4.3 Studienpopulation

Es handelt sich bei der JUPITER-06 um eine Studie, die in China durchgeführt wurde. Es wurden ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten (18 – 75 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, für die keine kurative Behandlung mehr möglich war. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und einer Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten. Alle Studienteilnehmer mussten mindestens eine messbare Läsion gemäß der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1 aufweisen und bereit sein, Tumorgewebe für Biomarkeranalysen bereitzustellen. Patienten mit aktiven oder unbehandelten Metastasen im Zentralnervensystem, anderen malignen Tumoren in den letzten 5 Jahren, aktiven oder früheren Autoimmunerkrankungen oder vorheriger Behandlung mit ICI waren ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 514 Patienten randomisiert. Das mediane Alter lag bei 62,5 Jahren, 85 % der Patienten waren männlich. Die Mehrheit der Patienten hatte einen ECOG-PS von 1 (74 %) und befand sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im klinischen Stadium IV (89 %), wobei 79 % Fernmetastasen aufwiesen. Hinsichtlich der PD-L1-Expression wiesen 78 % der Patienten einen CPS von  $\geq 1$  auf und 41 % einen CPS  $\geq 10$ . Die beiden Behandlungsarme waren hinsichtlich aller relevanten demografischen und klinischen Merkmale gut ausbalanciert. Insgesamt spiegelte die Studienpopulation eine Patientengruppe mit fortgeschrittener Erkrankung, hoher Tumorlast und ungünstiger Prognose wider. Eine detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Studie JUPITER-06 befindet sich im Anhang 4-G.

#### 4.4.2.4.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Studie JUPITER-06 ausschließlich in China durchgeführt wurde, ist der Nachweis der Übertragbarkeit auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext besonders wichtig, um sicherzustellen, dass die Studienergebnisse auch für die hiesige Patientenpopulation und klinische Praxis aussagekräftig und anwendbar sind.

Obwohl in Europa traditionell Platin-Fluoropyrimidin-Kombinationen (z. B. Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil) als Erstlinientherapie eingesetzt werden, ist die in der Studie JUPITER-06 verwendete Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel auch international als wirksame Vergleichstherapie anerkannt. Meta-Analysen und retrospektive Studien zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit beider Schemata und auch die EMA und die deutsche S3-Leitlinie empfehlen Cisplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan. Die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel wird in Europa insbesondere bei Patienten eingesetzt, für die Fluoropyrimidine nicht geeignet sind, und wurde im Rahmen der Zulassungsbewertung als geeignete Vergleichstherapie akzeptiert [5, 9].

Populationspharmakokinetische Analysen zeigen, dass zwar Unterschiede im Verteilungsvolumen zwischen asiatischen und weißen Patienten bestehen, diese aber klinisch nicht relevant sind und keinen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Exposition von Toripalimab haben. Die in der Studie verabreichte Dosis übersteigt die für eine wirksame Rezeptorblockade erforderliche Mindestkonzentration deutlich [5].

Auch hinsichtlich der PD-L1-Expression bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten, und es wurden keine Unterschiede im Behandlungseffekt von PD-1/PD-L1-Antikörpern nach Region, Risikofaktoren oder genetischer Mutation festgestellt [5].

Insgesamt wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie JUPITER-06 auf die europäische, und damit auch auf die deutsche Versorgungssituation als gegeben angesehen.

#### **4.4.2.4.5 Endpunkte**

In der Studie JUPITER-06 liegen Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit vor.

##### **4.4.2.4.5.1 Mortalität**

###### ***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, unabhängig von der Todesursache.

##### **4.4.2.4.5.2 Morbidität**

###### ***Progressionsfreies Überleben***

Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der RECIST v1.1-Kriterien durch eine verblindete unabhängige zentrale Begutachtung (Blinded Independent Central Review, BICR) 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 Krankheitsprogression gewertet.

Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor dem Datenschnitt der Analyse wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert. Für

Patienten, die keine Krankheitsprogression erfahren haben, aber eine neue Anti-Tumor-Therapie begonnen haben, wurde das PFS zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor der neuen Therapie zensiert.

***Tumoransprechen (vollständiges Ansprechen, objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zum Ansprechen)***

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 verblindet vom Prüfarzt oder mittels BICR gemäß den RECIST v1.1-Kriterien bewertet. Die möglichen Beurteilungen lauten wie folgt:

- Zielläsionen:
  - Komplettes Ansprechen: Vollständiges Verschwinden aller Zielläsionen
  - Partielles Ansprechen: Mindestens 30 %-ige Reduktion der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen im Vergleich zu Baseline
  - Stabile Erkrankung: Es liegt weder eine ausreichende Tumorverkleinerung vor, um die Kriterien für ein partielles Ansprechen zu erfüllen, noch eine ausreichende Zunahme der Tumorlast, um als Krankheitsprogression eingestuft zu werden, wobei als Referenz die während der Studie kleinste gemessene Gesamtsumme des Läsionsdurchmessers herangezogen wird.
  - Krankheitsprogression: 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 Krankheitsprogression gewertet.

- Nicht-Zielläsionen:
  - Komplettes Ansprechen: Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen und Normalisierung der Tumormarkerwerte. Alle Lymphknoten müssen eine unauffällige Größe aufweisen (Kurze Achse < 10 mm).
  - Kein vollständiges Ansprechen / stabile Erkrankung: Vorhandensein von mindestens einer Nicht-Zielläsion und/oder anhaltend erhöhte Tumormarkerwerte über dem Normbereich
  - Krankheitsprogression: 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 Krankheitsprogression gewertet

Das vollständige Ansprechen entspricht einem vollständigen Ansprechen, definiert als vollständiges Verschwinden aller Ziel- und Nicht-Zielläsionen.

Eine objektive Ansprechrare ist definiert als der Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder einem partiellen Ansprechen.

Die Krankheitskontrollrate wurde definiert als der Anteil an Patienten mit einem vollständigen Ansprechen oder partiellem Ansprechen als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung, die für 6 Wochen aufrechterhalten wurde.

Die Dauer des Ansprechens wurde bei Patienten bewertet, die eine objektive Ansprechrare aufwiesen und wurde als die Zeit vom ersten Auftreten eines vollständigen Ansprechens oder partiellen Ansprechens (je nachdem, welcher Status zuerst dokumentiert wurde) bis zum Zeitpunkt, an dem die Krankheitsprogression oder der Tod dokumentiert wurde (je nachdem, was zuerst eintrat) definiert.

Die Zeit bis zum Ansprechen wurde bei Patienten bewertet, die eine objektive Ansprechrare aufwiesen und wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen (je nachdem, welcher Status zuerst dokumentiert wurde) definiert.

### ***EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)***

Der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 (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). Die Fragen bezüglich der Symptomskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet.

#### ***EORTC QLQ - OES18 (Symptomskalen)***

Der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Ösophagus 18 (EORTC QLQ - OES18) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung von Symptomen bei Patienten mit Ösophaguskarzinom. Die Erhebung der Morbidität erfolgt anhand von 18 Items, die in mehrere Skalen und Einzelsymptome unterteilt sind. Erfasst werden unter anderem Schluckbeschwerden (für feste und weiche Nahrung), Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel, Verschlucken beim Schlucken, Essstörungen, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Husten, Sprechprobleme, Reflux und Schmerzen. Alle 18 Items werden anhand einer 4-stufigen Likert-Skala beantwortet, mit den Antwortoptionen „überhaupt nicht“ (1 Punkt), „wenig“ (2 Punkte), „ziemlich“ (3 Punkte) und „sehr“ (4 Punkte).

Bei der Auswertung beider EORTC-Fragebogen werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf eine Skala von 0 bis 100 standardisiert. Bei den Symptomskalen sind niedrige Werte positiv und bedeuten eine geringere Symptomlast.

#### **4.4.2.4.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### ***EORTC QLQ - C30 (Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand)***

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 Gesundheitszustand. Die Fragen bezüglich der Funktionsskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 bis 4 bewertet. Die Fragen zum globalen Gesundheitszustand umfassen eine Skala von 1 bis 7.

Bei der Auswertung der EORTC QLQ-C30-Fragebogen werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen über lineare Transformation auf eine Skala von 0 bis 100 standardisiert. Bei den Funktionsskalen sind hohe Werte positiv und bedeuten eine bessere Funktionsfähigkeit und damit eine höhere Lebensqualität.

#### **4.4.2.4.5.4 Sicherheit und Verträglichkeit**

##### ***Unerwünschte Ereignisse***

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. Die UE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in der Version 24.0 dokumentiert.

Der Schweregrad der UE wurde gemäß des Standards National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 eingestuft. Der im elektronischen Prüfbogen (Electronic Case Report Form, eCRF) dokumentierte höchste Schweregrad wurde übernommen. Fehlende Angaben zum Schweregrad wurden nicht ersetzt.

#### **4.4.2.4.5.5 Auswertungszeitpunkte**

Bei Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum erfolgte die Zensierung beim Gesamtüberleben zum jeweils früheren Zeitpunkt, entweder zum letzten nachweislich bekannten Lebenszeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Analyse.

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 Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) beurteilt.

Tumorbewertungen wurden 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 durchgeführt.

Beide EORTC-Fragebögen wurden 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.

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 dokumentiert.

#### **4.4.2.4.5.6 Analysepopulation**

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 Sicherheitsanalyseset (SAS), das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben.

#### **4.4.2.4.6 Studienergebnisse**

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der Studie JUPITER-06 beziehen sich jeweils auf den letzten bzw. reifsten verfügbaren Datenschnitt für die jeweiligen Endpunkte, um eine möglichst valide und aussagekräftige Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten.

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie JUPITER-06

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>Mortalität (Datenschnitt vom 23.02.2023)</b>			
	<b>Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]</b>		<b>HR<sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert<sup>d</sup></b>
<b>Gesamtüberleben</b>	172 (66,9) 17,7 [14,6; 20,8]	195 (75,9) 12,9 [11,6; 14,1]	0,72 [0,58; 0,88] <b>0,00156</b>
<b>Morbidität (Datenschnitt vom 22.03.2021)</b>			
	<b>Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]</b>		<b>HR<sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert<sup>d</sup></b>
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>e</sup></b>	132 (51,4) 5,7 [5,6; 7,0]	164 (63,8) 5,5 [5,2; 5,6]	0,58 [0,46; 0,74] <b>&lt;0,00001</b>
<b>Tumoransprechen</b>			
	<b>Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]<sup>f</sup></b>		<b>Gruppendifferenz (%) [95 %-KI]<sup>g</sup> p-Wert<sup>h</sup></b>
<b>Vollständiges Ansprechen<sup>e</sup></b>	30 (11,7)	18 (7,0)	n.a.
<b>Objektive Ansprechrates<sup>e</sup></b>	178 (69,3) [63,2; 74,8]	134 (52,1) [45,8; 58,4]	17,2 [9,0; 25,4] <b>&lt; 0,0001</b>
<b>Krankheits- kontrollrate<sup>e</sup></b>	229 (89,1) [84,6; 92,6]	211 (82,1) [76,9; 86,6]	7,1 [1,1; 13,1] <b>&lt; 0,0001</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]</b>		<b>HR<sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert<sup>d</sup></b>
<b>Dauer des Ansprechens<sup>e</sup></b>	77 (43,3) 5,6 [4,4; 8,7]	73 (54,5) 4,2 [4,2; 4,4]	0,58 [0,412; 0,810] <b>0,0014</b>
<b>Zeit bis zum Ansprechen<sup>e</sup></b>	178 (69,3) 1,4 [1,4; 1,5]	134 (52,1) 1,4 [1,4; 1,4]	0,83 [0,660; 1,046] 0,1082

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)</b>			
	<b>Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%)</b>		
	<b>Mittelwert (StD)</b>		
	<b>Median [Min; Max]</b>		
<b>Fatigue</b>			
Baseline	257 (100,0) 17,86 (19,06) 11,11 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 19,35 (17,37) 22,22 [0,00; 77,78]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 4,95 (21,74) 0,00 [-66,67; 66,67]	247 (96,1) 3,10 (19,06) 0,00 [-44,44; 77,78]	n.a.
<b>Schmerzen</b>			
Baseline	257 (100,0) 15,95 (20,85) 16,67 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 16,14 (19,61) 16,67 [0,00; 83,33]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -3,08 (20,56) 0,00 [-83,33; 66,67]	247 (96,1) -0,74 (21,00) 0,00 [-83,33; 50,00]	n.a.
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
Baseline	257 (100,0) 7,59 (16,80) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 5,30 (11,13) 0,00 [0,00; 66,67]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 0,13 (18,21) 0,00 [-66,67; 50,00]	247 (96,1) 3,44 (18,90) 0,00 [-66,67; 100,00]	n.a.
<b>Dyspnoe</b>			
Baseline	257 (100,0) 9,86 (16,86) 0,00 [0,00; 66,67]	255 (99,2) 8,63 (15,22) 0,00 [0,00; 66,67]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 1,47 (19,23) 0,00 [-66,67; 66,67]	247 (96,1) 3,10 (19,11) 0,00 [-66,67; 66,67]	n.a.
<b>Appetitverlust</b>			
Baseline	257 (100,0) 14,27 (22,53) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 13,73 (21,31) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 2,68 (27,80) 0,00 [-100,00; 100,00]	247 (96,1) 3,51 (27,16) 0,00 [-100,00; 100,00]	n.a.

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>Schlafstörungen</b>			
Baseline	257 (100,0) 13,36 (23,17) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 13,60 (20,02) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -0,40 (24,41) 0,00 [-66,67; 100,00]	247 (96,1) -0,81 (22,88) 0,00 [-100,00; 100,00]	n.a.
<b>Diarrhö</b>			
Baseline	257 (100,0) 5,19 (13,14) 0,00 [0,00; 66,67]	255 (99,2) 3,27 (11,18) 0,00 [0,00; 66,67]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -0,94 (15,09) 0,00 [-66,67; 33,33]	247 (96,1) -0,54 (13,09) 0,00 [-66,67; 66,67]	n.a.
<b>Verstopfung</b>			
Baseline	257 (100,0) 13,10 (22,57) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 9,15 (18,57) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -3,48 (23,12) 0,00 [-100,00; 100,00]	247 (96,1) -0,68 (20,70) 0,00 [-66,67; 100,00]	n.a.
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>			
Baseline	257 (100,0) 36,58 (35,14) 33,33 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 36,34 (32,46) 33,33 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 1,21 (37,31) 0,00 (-100,00; 100,00)	247 (96,1) -0,14 (29,68) 0,00 [-100,00; 100,00]	n.a.
<b>EORTC QLQ - OES18 (Symptomskalen)</b>			
<b>Schluckbeschwerden (für feste und weiche Nahrung)</b>			
Baseline	257 (100,0) 25,38 (26,88) 22,22 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 30,41 (29,08) 22,22 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -2,45 (30,11) 0,00 [-100,00; 100,00]	247 (96,1) -3,06 (27,70) 0,00 [-100,00; 88,89]	n.a.
<b>Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel</b>			
Baseline	257 (100,0) 14,14 (26,58) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 10,20 (20,72) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -6,19 (31,64) 0,00 [-100,00; 100,00]	247 (96,1) -3,24 (27,36) 0,00 [-100,00; 100,00]	n.a.

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>Verschlucken beim Schlucken</b>			
Baseline	257 (100,0) 26,20 (25,45) 33,33 [0,00; 100,000]	255 (99,2) 21,83 (22,49) 33,33 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -12,72 (25,47) 0,00 [-100,00; 66,67]	247 (96,1) -7,83 (26,06) 0,00 [-100,00; 100,00]	n.a.
<b>Esstörungen</b>			
Baseline	257 (100,0) 18,09 (16,38) 16,67 [0,00; 83,33]	255 (99,2) 18,37 (16,91) 16,67 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -5,02 (17,19) 0,00 [-58,33; 50,00]	247 (96,1) -2,97 (17,19) 0,00 [-83,33; 50,00]	n.a.
<b>Mundtrockenheit</b>			
Baseline	257 (100,0) 16,73 (23,04) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 16,21 (20,67) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -1,47 (25,09) 0,00 [-100,00; 66,67]	247 (96,1) 0,81 (23,84) 0,00 [-66,67; 100,00]	n.a.
<b>Geschmacksstörungen</b>			
Baseline	257 (100,0) 9,60 (18,48) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 7,97 (15,71) 0,00 [0,00; 66,67]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 0,80 (22,78) 0,00 [-100,00; 100,00]	247 (96,1) 3,64 (21,26) 0,00 [-66,67; 100,00]	n.a.
<b>Husten</b>			
Baseline	257 (100,0) 11,80 (22,12) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 10,07 (19,37) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -3,75 (22,29) 0,00 [-100,00; 66,67]	247 (96,1) -1,75 (21,29) 0,00 [-66,67; 100,00]	n.a.
<b>Sprechprobleme</b>			
Baseline	257 (100,0) 9,60 (20,91) 0,00 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 10,07 (22,11) 0,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -4,28 (19,84) 0,00 [-100,00; 100,00]	247 (96,1) -1,22 (21,32) 0,00 [-100,00; 100,00]	n.a.

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>Reflux</b>			
Baseline	257 (100,0) 13,10 (17,09) 0,00 [0,00; 83,33]	255 (99,2) 10,33 (14,50) 0,00 [0,00; 83,33]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -4,15 (16,69) 0,00 [-66,67; 50,00]	247 (96,1) -0,07 (16,57) 0,00 [-50,00; 66,67]	n.a.
<b>Schmerzen</b>			
Baseline	257 (100,0) 12,97 (15,71) 11,11 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 11,72 (13,25) 11,11 [0,00; 66,67]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -6,65 (15,36) 0,00 [-88,89; 44,44]	247 (96,1) -4,27 (14,14) 0,00 [-66,67; 44,44]	n.a.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt vom 22.03.2021)</b>			
	<b>Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%)</b> <b>Mittelwert (StD)</b> <b>Median [Min; Max]</b>		
<b>EORTC QLQ - C30 - Funktionsskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand</b>			
<b>Physische Funktion</b>			
Baseline	257 (100,0) 91,93 (10,84) 93,33 [46,67; 100,00]	255 (99,2) 91,71 (11,23) 93,33 [26,67; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -7,63 (17,36) 0,00 [-80,00; 33,33]	247 (96,1) -8,29 (16,66) -6,67 [-100,00; 26,67]	n.a.
<b>Rollenfunktion</b>			
Baseline	257 (100,0) 93,26 (14,28) 100,00 [33,33; 100,00]	255 (99,2) 92,16 (15,21) 100,00 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -6,76 (21,95) 0,00 [-100,00; 50,00]	247 (96,1) -8,17 (22,93) 0,00 [-100,00; 33,33]	n.a.
<b>Emotionale Funktion</b>			
Baseline	257 (100,0) 88,30 (14,45) 91,67 [25,00; 100,00]	255 (99,2) 88,30 (13,69) 91,67 [33,33; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 0,64 (16,15) 0,00 [-50,00; 66,67]	247 (96,1) 0,51 (15,35) 0,00 [-75,00; 58,33]	n.a.

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>Kognitive Funktion</b>			
Baseline	257 (100,0) 92,22 (12,50) 100,00 [16,66; 100,00]	255 (99,2) 92,88 (11,94) 100,00 [33,33; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -2,28 (16,51) 0,00 [-50,00; 66,67]	247 (96,1) -3,98 (16,01) 0,00 [-66,67; 50,00]	n.a.
<b>Soziale Funktion</b>			
Baseline	257 (100,0) 80,48 (22,93) 83,33 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 80,07 (22,34) 83,33 [0,00; 100,00]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) -5,28 (26,73) 0,00 [-100,00; 66,67]	247 (96,1) -5,31 (23,52) 0,00 [-100,00; 66,67]	n.a.
<b>Skala für den globalen Gesundheitszustand</b>			
Baseline	257 (100,0) 67,22 (22,21) 66,67 [0,00; 100,00]	255 (99,2) 67,19 (21,86) 66,67 [0,00; 100,000]	
Veränderung zum letzten Besuch	249 (96,9) 0,74 (24,51) 0,00 [-66,67; 100,00]	247 (96,1) -1,75 (21,88) 0,00 [-66,67; 66,67]	n.a.
<b>Sicherheit (Datenschnitt vom 23.02.2023)</b>			
	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>		
<b>Gesamtraten der UE</b>			
Jegliche UE	255 (99,2)	255 (99,2)	n.a.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	193 (75,1)	183 (71,2)	n.a.
SUE	109 (42,4)	79 (30,7)	n.a.
UE, die zum Therapieabbruch führten	54 (21,0)	35 (13,6)	n.a.
UE, die zum Tod führten	24 (9,3)	24 (9,3)	n.a.
<b>UE nach SOC und PT</b>			
Die detaillierten Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.			
<b>SUE nach SOC und PT</b>			
Die detaillierten Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.			
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>			
Die detaillierten Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.			

	<b>Toripalimab + Chemotherapie<sup>a</sup></b> (N=257)	<b>Placebo + Chemotherapie<sup>b</sup></b> (N=257)	<b>Toripalimab + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie</b>
<b>UE, die zum Tod führten</b>			
Die detaillierten Ergebnisse befinden sich im Anhang 4-G.			
<p>a: Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Toripalimab.</p> <p>b: Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für bis zu 6 Zyklen à 3 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Placebo.</p> <p>c: Die HR wurden mittels stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren: ECOG-PS (0 vs. 1) und vorherige Radiotherapie (ja vs. nein) geschätzt.</p> <p>d: Der p-Wert wurde mittels stratifizierten Log-Rank-Test (2-seitig) mit denselben Stratifizierungsfaktoren wie für die HR geschätzt.</p> <p>e: Die Progression und das Ansprechen wurden durch eine BICR nach den Kriterien von RECIST 1.1 beurteilt.</p> <p>f: Die Clopper-Pearson-Methode wurde verwendet, um das 95%-KI für jede Gruppe zu berechnen.</p> <p>g: Das 95%-KI der Differenz zwischen den Gruppen wurde mit der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt.</p> <p>h: Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet und unter Verwendung der für die Randomisierung genutzten Stratifizierungsfaktoren (ECOG-PS (0 vs. 1) und vorherige Radiotherapie (ja vs. nein)) stratifiziert.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review (Verblindete unabhängige zentrale Begutachtung); 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 - OES18: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Ösophagus 18; HR: Hazard Ratio;  KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n.a.: Nicht ausgewertet; PT: Preferred Term;  RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; StD: Standard Deviation (Standardabweichung);  SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;  vs.: versus.</p>			

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeitanalysen befinden sich im Anhang 4-G.

#### 4.4.2.4.6.1 Mortalität

Die Ergebnisse der Studie JUPITER-06 zeigen einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch die Zugabe von Toripalimab zu Cisplatin und Paclitaxel im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Im Toripalimab-Arm wurde das mediane Gesamtüberleben um etwa 4,8 Monate verlängert (17,7 vs. 12,9 Monate). Nach 12 Monaten lebten noch 64,4 % der Patienten im Toripalimab-Arm gegenüber 54,5 % im Placebo-Arm, nach 24 Monaten waren es 39,1 % vs. 27,1 % (Anhang 4-G). Das Risiko zu jedem Zeitpunkt zu versterben war im Toripalimab-Arm um 28 % geringer als im Placebo-Arm (Hazard Ratio [HR] = 0,72 [95%-Konfidenzintervall {KI}: 0,58; 0,88]; p = 0,00156).

#### 4.4.2.4.6.2 Morbidität

##### 4.4.2.4.6.2.1 Progressionsfreies Überleben

Die Ergebnisse der Studie JUPITER-06 zeigen, dass Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel das Risiko für Progression oder Tod im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie signifikant reduziert. Das Risiko für Progression oder Tod war im Toripalimab-Arm zu jedem Zeitpunkt um 42 % niedriger als im Placebo-Arm (HR = 0,58 [95%-KI: 0,461; 0,738];  $p < 0,00001$ ). Das mediane PFS war im Toripalimab-Arm mit 5,7 Monaten geringfügig länger als im Placebo-Arm mit 5,5 Monaten. Der Unterschied im Median ist zwar klein, aber die Trennung der Kaplan-Meier-Kurven (Anhang 4-G) und die deutlich höhere 12-Monats-PFS-Rate im Toripalimab-Arm sprechen für einen nachhaltigen Effekt: nach 12 Monaten waren noch 27,8 % der Patienten im Toripalimab-Arm progressionsfrei, verglichen mit nur 6,1 % im Placebo-Arm (Anhang 4-G).

##### 4.4.2.4.6.2.2 Tumoransprechen

Die Rate für das vollständige Ansprechen war im Toripalimab-Arm mit 30 von 257 Patienten (11,7 %) fast doppelt so hoch wie im Placebo-Arm (18 von 257 Patienten, 7,0 %). Auch wenn kein formaler statistischer Vergleich vorliegt, deutet die deutlich höhere Rate für das vollständige Ansprechen darauf hin, dass unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel häufiger ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren Tumorherde erreicht wird als unter alleiniger Chemotherapie, was für eine bessere Krankheitskontrolle spricht.

Die objektive Ansprechrates war im Toripalimab-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (69,3 % vs. 52,1 %;  $p < 0,0001$ ). Folglich zeigt sich unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel, dass 17,2 % mehr Patienten ein objektives Tumoransprechen (vollständig oder teilweise) hatten als unter alleiniger Chemotherapie.

Auch die Krankheitskontrollrate war im Toripalimab-Arm signifikant höher (89,1 % vs. 82,1 %;  $p < 0,0001$ ). Das heißt, mehr Patienten hatten entweder ein Ansprechen oder zumindest eine stabile Erkrankung.

Die Analyse der Dauer des Ansprechens zeigt, dass Patienten, die unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ein Tumoransprechen (vollständig oder teilweise) erzielten, von einer deutlich längeren medianen Ansprechdauer (5,6 Monate) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (4,2 Monate) profitierten. Nach 6 Monaten hatten noch 47,4 % der Patienten im Toripalimab-Arm ein anhaltendes Ansprechen, im Placebo-Arm waren es nur 28,4 %. Nach 12 Monaten lag die Rate im Toripalimab-Arm bei 28,2 %, im Placebo-Arm bei nur 4,7 %. Das Risiko für ein Ende des Ansprechens war im Toripalimab-Arm zu jedem Zeitpunkt um 42 % geringer als im Placebo-Arm (HR = 0,58 [95%-KI: 0,41; 0,81];  $p = 0,0014$ ).

Das mediane Zeitintervall bis zum ersten objektiven Tumoransprechen lag in beiden Behandlungsarmen bei 1,4 Monaten. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zum Ansprechen (HR= 0,83 [95%-KI: 0,66; 1,05];  $p = 0,10821$ ). Das bedeutet, dass Patienten unter Toripalimab in

Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel genauso schnell ein Ansprechen zeigten wie unter alleiniger Chemotherapie.

Zusammengefasst zeigt die ausführliche Analyse des Tumoransprechens, dass die Zugabe von Toripalimab zu Cisplatin und Paclitaxel zu einer deutlichen Steigerung der Ansprechrate, einer besseren Krankheitskontrolle und einer deutlich längeren sowie nachhaltigeren Tumorkontrolle bei den Patienten führt, die auf die Therapie ansprechen. Die Zeit bis zum ersten Ansprechen unterscheidet sich dabei nicht zwischen den Behandlungsarmen, sodass der Vorteil von Toripalimab vor allem in der Häufigkeit und Dauer des erzielten Tumoransprechens liegt.

#### **4.4.2.4.6.2.3 EORTC QLQ - C30 (Symptomskalen)**

Die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ - C30 in der Studie JUPITER-06 zeigen, dass die Patienten zu Studienbeginn insgesamt nur gering durch krankheitstypische Beschwerden belastet waren. Die Mittelwerte der Symptomskalen lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen, mit Ausnahme der finanziellen Schwierigkeiten (knapp 37 Punkte im Mittelwert, 33 im Median), meist deutlich unter 15 Punkten. Das bedeutet, dass die Patienten zu weniger als 15 % der maximalen Symptomlast betroffen waren. Bemerkenswert ist, dass der Median bei den meisten Symptomen bei 0 lag, was zeigt, dass mindestens die Hälfte der Patienten zu Baseline gar keine Beschwerden angegeben haben. Dies spiegelt eine insgesamt niedrige Belastung durch Symptome wie Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö wider.

Im Therapieverlauf blieben diese Werte weitgehend stabil: Die Veränderungen zum letzten Besuch waren gering, und die Medianwerte lagen meist bei 0, was auf eine stabile Symptomkontrolle hindeutet. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Veränderung der Symptomatik bis zum letzten Besuch. Darüber hinaus waren die Raten der Patienten mit auswertbarem Fragebogen in beiden Armen hoch (> 96 %), was die Aussagekraft der Ergebnisse unterstützt.

Insgesamt zeigen die Werte, dass die Zugabe von Toripalimab zu Cisplatin und Paclitaxel die bereits niedrige Symptomlast der Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg stabil erhält, ohne zusätzliche Belastung durch neue oder verstärkte Beschwerden.

#### **4.4.2.4.6.2.4 EORTC QLQ - OES18 (Symptomskalen)**

Die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ - OES18 in der Studie JUPITER-06 zeigen, dass die Patienten zu Studienbeginn insgesamt nur gering bis moderat durch spezifische Beschwerden im Zusammenhang mit dem Ösophaguskarzinom belastet waren. Die Mittelwerte der Symptomskalen lagen zu Baseline in beiden Studienarmen, mit Ausnahme der Schluckbeschwerden (30 Punkte im Mittelwert, 23 im Median) und Verschlucken beim Schlucken (27 Punkte im Mittelwert, 34 im Median), meist deutlich unter 20 Punkten, was bedeutet, dass die Patienten zu weniger als 20 % der maximalen Symptomlast betroffen waren. Bemerkenswert ist, dass der Median bei den meisten Symptomen bei 0 lag, was zeigt, dass mindestens die Hälfte der Patienten zu Baseline gar keine spezifischen Beschwerden angegeben haben. Dies spiegelt eine insgesamt niedrige Belastung durch Symptome wie Schwierigkeiten

beim Schlucken von Speichel, Essstörungen, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Husten, Sprechprobleme, Reflux und Schmerzen wider.

Im Therapieverlauf blieben diese Werte weitgehend stabil: Die Veränderungen zum letzten Besuch waren gering, und die Medianwerte lagen meist bei 0, was auf eine stabile Symptomkontrolle hindeutet. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Veränderung der tumorspezifischen Symptomatik bis zum letzten Besuch. Darüber hinaus waren die Raten der Patienten mit auswertbarem Fragebogen in beiden Armen hoch (> 96 %), was die Aussagekraft der Ergebnisse unterstützt.

Insgesamt zeigen die Werte, dass die Zugabe von Toripalimab zu Cisplatin und Paclitaxel die bereits niedrige tumorspezifische Symptomlast der Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg stabil erhält, ohne zusätzliche Belastung durch neue oder verstärkte Beschwerden.

#### **4.4.2.4.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Ergebnisse der EORTC QLQ - C30 zur Lebensqualität (Funktionskalen, Skala für den globalen Gesundheitszustand) in der Studie JUPITER-06 zeigen, dass die Patienten zu Studienbeginn eine insgesamt gute Lebensqualität und nur moderate Einschränkungen aufwiesen. Die Mittelwerte und Medianwerte der Funktionskalen lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei über 80 Punkten. Dies bedeutet, dass die Patienten zu mehr als 80 % ihrer maximalen Funktionsfähigkeit in diesem Bereich lagen, was eine hohe Funktionsfähigkeit und damit eine gute Lebensqualität widerspiegelt. Der Wert des globalen Gesundheitszustands lag zu Baseline in beiden Behandlungsarmen bei etwa 67 Punkten. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten ihre Lebensqualität als „moderat“ einschätzen, was angesichts der Schwere der Erkrankung und der palliativen Situation dennoch als positiv zu bewerten ist.

Im Therapieverlauf blieben diese Werte weitgehend stabil: Die Veränderungen zum letzten Besuch waren gering, und die Medianwerte lagen meist bei 0, was auf eine stabile Lebensqualität hindeutet. Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Veränderung der Lebensqualität bis zum letzten Besuch. Darüber hinaus waren die Raten der Patienten mit auswertbarem Fragebogen in beiden Behandlungsarmen hoch (> 96 %), was die Aussagekraft der Ergebnisse unterstützt.

Insgesamt zeigen die Werte, dass die Zugabe von Toripalimab zu Cisplatin und Paclitaxel die bereits gute Lebensqualität der Patienten über den gesamten Behandlungszeitraum erhält und nicht zu einer zusätzlichen Belastung durch Einschränkungen führt.

#### 4.4.2.4.6.4 Sicherheit und Verträglichkeit

##### 4.4.2.4.6.4.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

UE traten unter beiden Behandlungen sehr häufig auf. Nahezu alle Patienten in beiden Behandlungsarmen erlebten mindestens ein UE (jeweils 99,2 %) was bei einer intensiven Chemotherapie in dieser Patientengruppe zu erwarten ist. Unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel war die Rate schwerer UE (Toripalimab: 75,1 %; Placebo 71,2 %) und schwerwiegender UE (Toripalimab: 42,4 %; Placebo 30,7 %) sowie therapiebedingter Therapieabbrüche (Toripalimab: 21,0 %; Placebo 13,6 %) etwas höher als unter alleiniger Chemotherapie, während die Rate therapiebedingter Todesfälle in beiden Behandlungsarmen (9,3 %) gleich war.

##### 4.4.2.4.6.4.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Eine ausführliche Darstellung der UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 10$  befindet sich im Anhang 4-G.

##### 4.4.2.4.6.4.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf System Organ Class (SOC)- und Preferred Term (PT)-Ebene traten die größten Unterschiede in der Häufigkeit der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zwischen den Behandlungsarmen in den folgenden Kategorien auf:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Toripalimab 20 (7,8 %) vs. Placebo 11 (4,3 %), darunter PT Pneumonie: Toripalimab 13 (5,1 %) vs. Placebo 8 (3,1 %)
- Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems: Toripalimab 19 (7,4 %) vs. Placebo 14 (5,4 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsorts: Toripalimab 17 (6,6 %) vs. Placebo 13 (5,1 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum: Toripalimab 16 (6,2 %) vs. Placebo 10 (3,9 %), darunter PT Pneumonitis: Toripalimab 9 (3,5 %) vs. Placebo 4 (1,6 %) (Anhang 4-G).

Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist jedoch bei allen SUE niedrig und liegt jeweils unter 5 %, was häufig als Schwelle für klinische Relevanz betrachtet wird. Im Toripalimab-Arm gab es keine SUE, die mindestens 5 % häufiger auftraten als im Placebo-Arm.

Die in der Studie JUPITER-06 unter Toripalimab häufiger beobachteten SUE sind in der Fachinformation zu Toripalimab umfassend beschrieben und es sind konkrete Maßnahmen zur Überwachung, Diagnostik und Behandlung vorgesehen [4]. Vor allem für immunvermittelte unerwünschte Wirkungen (wie Pneumonitis) sind in der Fachinformation spezifische Managementempfehlungen und Therapieanpassungen wie Aussetzen, dauerhaftes Absetzen, Kortikosteroide, Hormonersatz und supportive Maßnahmen ausführlich beschrieben. Ein

Therapiepass mit Warnhinweisen und Handlungsempfehlungen ist zusätzlich verpflichtend vorgesehen, um das Risiko für die Patienten zu minimieren.

#### **4.4.2.5 Schlussfolgerungen zur Verbesserung der Behandlungsperspektiven für Patienten durch Toripalimab**

Die Ergebnisse der Studie JUPITER-06 belegen, dass die Ergänzung von Cisplatin und Paclitaxel mit Toripalimab für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einen deutlichen Überlebensvorteil bietet. Das mediane Gesamtüberleben wurde um fast 5 Monate verlängert, und das Risiko zu versterben war signifikant niedriger. Dieser Überlebensvorteil steht in engem Zusammenhang mit der verbesserten Tumorkontrolle unter Toripalimab: Die Therapie führt zu einer höheren objektiven Ansprechrates (vollständig oder teilweise) sowie einer längeren Dauer des Ansprechens. Auch das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung wird deutlich gesenkt, sodass die Patienten nicht nur länger leben, sondern auch über einen längeren Zeitraum von einer stabilen Erkrankung profitieren.

Die Analyse der Symptomlast in der Studie JUPITER-06 zeigt, dass die Patienten bereits zu Beginn der Behandlung nur gering durch krankheitstypische Beschwerden wie Fatigue, Schmerzen, Übelkeit, Dyspnoe oder Schluckbeschwerden belastet waren. Im Verlauf der Therapie mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel blieb diese Ausgangssituation weitgehend erhalten: Die Belastung durch Symptome nahm nicht zu, sondern blieb stabil, und es gab keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Wirksamkeit der Therapie, insbesondere das längere PFS und die längere Dauer des Tumoransprechens, bedeutet für die Patienten, dass sie nicht nur mehr Zeit gewinnen, sondern diese Zeit auch ohne zusätzliche Einschränkungen durch neue oder verstärkte Symptome verbringen können.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wider. Bereits zu Studienbeginn war die Lebensqualität hoch und die Patienten wiesen nur geringe Einschränkungen auf. Im Verlauf der Therapie mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel blieb die Lebensqualität weitgehend erhalten, ohne klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die zusätzliche Therapie mit Toripalimab trug dazu bei, die bereits gute Ausgangssituation über den gesamten Behandlungszeitraum zu bewahren, bei gleichzeitig deutlich besserer Wirksamkeit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.

UE traten in der Studie JUPITER-06 in beiden Behandlungsarmen häufig auf. Diese sind primär auf die Chemotherapie zurückzuführen, die als Standardbehandlung bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom eingesetzt wird. Zwar war die Rate schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen unter Toripalimab etwas höher, insbesondere für immunvermittelte Komplikationen wie Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, Nephritis, Myokarditis, Myositis, Infektionen, Blutbildveränderungen und Hautreaktionen. Hierbei handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen, die frühzeitig erkannt und gezielt behandelt werden können. Die Patienten wurden engmaschig überwacht und erhielten einen Therapiepass

mit wichtigen Hinweisen, sodass sie und ihre Ärzte auf mögliche Komplikationen vorbereitet waren. Die Wirksamkeit der Maßnahmen zeigt sich darin, dass nur wenige Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen mussten und die Rate an therapiebedingten Todesfällen im Toripalimab-Arm nicht höher war als im Placebo-Arm. Insgesamt bleibt das Nebenwirkungsprofil unter Toripalimab beherrschbar und die Vorteile der Therapie hinsichtlich Überleben und Lebensqualität überwiegen die Risiken, sofern eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement erfolgen.

Für die Patienten bedeutet die Therapie mit Toripalimab konkret, dass sie durch die wirksame Kontrolle des Tumorwachstums und die Verzögerung der Progression mehr Lebenszeit gewinnen, die sie mit einer guten Lebensqualität und ohne zusätzliche Einschränkungen durch neue oder verstärkte Symptome verbringen können. Sie können trotz fortgeschrittener Erkrankung und intensiver Therapie ihren Alltag, ihre Selbstständigkeit und ihre sozialen Kontakte weiterhin aufrechterhalten. Durch das strukturierte Nebenwirkungsmanagement, die engmaschige Überwachung und gezielte Maßnahmen zur Behandlung möglicher Nebenwirkungen wird sichergestellt, dass die Patienten nicht durch therapiebedingte Komplikationen zusätzlich belastet werden. Dies trägt entscheidend dazu bei, dass die zu Beginn der Behandlung gute Lebensqualität über den gesamten Therapieverlauf erhalten bleibt.

Darüber hinaus zeigte sich bei anderen Wirkstoffen der Wirkstoffklasse der PD-1/PD-L1-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab, Nivolumab) der Vorteil einer Therapie vor allem bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression. Die Publikation zur Studie JUPITER-06 zeigt jedoch, dass die Kombination aus Toripalimab und Cisplatin und Paclitaxel auch bei Patienten mit niedriger PD-L1-Expression einen Vorteil bietet: Die HR für das Gesamtüberleben und das PFS sind in allen Subgruppen ( $< 1\%$ ,  $\geq 1\%$ ,  $< 10$ ,  $\geq 10$  CPS/TPS) konsistent zugunsten von Toripalimab [10]. Diese Ergebnisse werden in einer weiteren Publikation bestätigt, die eine post-hoc Analyse der Daten der Studie JUPITER-06 und eine Meta-Analyse von 5 Phase III-Studien zu Toripalimab umfasst [12]. Damit bietet Toripalimab einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Wirkstoffen dieser Klasse und erweitert die Therapieoptionen für alle Patienten, unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression.

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 ESMO-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 nichtkurativen Setting von 1 bis 5, wobei ein Score von 4 oder 5 einen sehr hohen klinischen Nutzen widerspiegelt [2]. In diesem Kontext wurde Toripalimab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf Basis der Studie JUPITER-06 mit einem

ESMO-MCBS-Score von 4 bewertet [3]. Dies unterstreicht die hohe Wirksamkeit dieser Therapieoption für die betroffene Patientengruppe.

Insgesamt eröffnet die Therapie mit Toripalimab für alle erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine neue Perspektive in einer ansonsten sehr eingeschränkten Therapielandschaft. Gerade in einer palliativen Situation, in der die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind, bietet Toripalimab die Chance auf mehr Lebenszeit bei erhaltener Lebensqualität und damit einen echten Zugewinn an Lebensperspektive.

#### **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 4-29: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie	Zusatznutzen nicht belegt

#### **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 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>).

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.

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> 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 2006<sup>22</sup>) 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 2006<sup>23</sup>) 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.

---

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>23</sup> 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](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. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-161, unveröffentlicht*. 2025.
2. 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>.
3. European Society for Medical Oncology. *ESMO-MCBS Scoreboard; Toripalimab JUPITER-06* [online]. 2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=455>.
4. 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](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf).
5. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. 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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf).
7. Kraywinkel K, Buttman-Schweiger N. *Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen*. *Onkologe*. 2020; 26 (4): 311–6. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00735-4>.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. *Ösophaguskarzinom; Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
9. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL* [online]. 2023 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>.
10. Wang Z-X, Cui C, Yao J, et al. *Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial*. *Cancer Cell*. 2022; 40 (3): 277-288.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007>.

11. Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. *Phase III Clinical Study Report of Toripalimab (Tuoyi): A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to compare toripalimab (JS001, TAB001) combined with standard chemotherapy with placebo combined with standard chemotherapy in the treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell cancer without previous systemic chemotherapy.* 17.12.2021.
12. Wu H-X, Pan Y-Q, He Y, et al. *Clinical Benefit of First-Line Programmed Death-1 Antibody Plus Chemotherapy in Low Programmed Cell Death Ligand 1-Expressing Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of JUPITER-06 and Meta-Analysis.* *J Clin Oncol.* 2023; 41 (9): 1735–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01490>.
13. 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 <sup>24</sup> ] – 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

<sup>24</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	13.11.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to November 12, 2025	
<b>Suchfilter</b>	Lefebvre [13] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	64529
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).af.	5914407
3	(esophag* or oesophag* or gastro?esophag*).af.	270699
4	2 and 3	118390
5	1 or 4	118390
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	36
18	remove duplicates from 17	36

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Datum der Suche</b>	13.11.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1991 to October 2025	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Esophageal Neoplasms/ or exp Esophageal Squamous Cell Carcinoma/	2739
2	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas* or malig*).af.	317205
3	(esophag* or oesophag* or gastro?esophag*).af.	27404
4	2 and 3	11331
5	1 or 4	11331
6	(toripalimab or JS001).af.	290
7	1924598-82-2.af.	0
8	6 or 7	290
9	5 and 8	44
10	remove duplicates from 9	43

**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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

<b>Studienregister/Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.08.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
<b>Treffer</b>	452

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	Toripalimab or JS001 [Intervention/Treatment]
<b>Treffer</b>	79

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	Toripalimab or JS001
<b>Treffer</b>	1

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Clinical Trial Information System (CTIS)**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinical Trial Information System (CTIS)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.10.2025
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	Toripalimab, JS001 [contain any of these terms]
<b>Treffer</b>	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

##### Teilpopulation B1:

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>		
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867370">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867370</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915432">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915432</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03904719">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03904719</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623776">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623776</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969</a>	A3
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924050">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924050</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848611">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848611</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856411">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856411</a>	A1
9	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-015-III-NPC - 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). Stand des Eintrags: 02.09.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085276">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085276</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06370754">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06370754</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857166">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857166</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459663">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459663</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180734">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180734</a>	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 Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (NCT04012606). Stand des Eintrags: 16.01.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04012606">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04012606</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06105008">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06105008</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836795">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836795</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316144">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316144</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06823427">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06823427</a>	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, Multicenter Phase II Study (NCT04363255). Stand des Eintrags: 28.04.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363255">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363255</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03113266">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03113266</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013101">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013101</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302284">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302284</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02838823">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02838823</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03859128">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03859128</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453383">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453383</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472806">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472806</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084158">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084158</a>	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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, Multi-center, Single Arm Study (NCT04316351). Stand des Eintrags: 23.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316351">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316351</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280822">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280822</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147844">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147844</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126460">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126460</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941795">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941795</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05803915">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05803915</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903871">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903871</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274438">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274438</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169672">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169672</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030246">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030246</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178123">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178123</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056116">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056116</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04368078">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04368078</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354231">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354231</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664971">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664971</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474640">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474640</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811379">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811379</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211168">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211168</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842018">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842018</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979740">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979740</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055583">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055583</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06919848">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06919848</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07047001">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07047001</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211012">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211012</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06038396">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06038396</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155383">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155383</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04354662">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04354662</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119622">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119622</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563975">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563975</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178159">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178159</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06642545">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06642545</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817201">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817201</a>	A2
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03086174">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03086174</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227117">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227117</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603040">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603040</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791070">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791070</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07189793">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07189793</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523493">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523493</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07140679">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07140679</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889649">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889649</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04731909">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04731909</a>	A1
72	Peking University (2019): LP-201 - Phase II/III Trial of Simmtecan and 5-FU/LV Regimen (FOLFSIM) Plus Teripalimab Versus EP/EC in Advanced or Metastatic Neuroendocrine Carcinoma (NCT03992911). Stand des Eintrags: 20.06.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992911">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992911</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389073">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389073</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015621">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015621</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06940180">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06940180</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725448">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725448</a>	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-naive Subjects With PD-L1-positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT04568304). Stand des Eintrags: 29.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568304">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568304</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980481">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980481</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04387084">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04387084</a>	A1
<b>Clinical Trial Information System (CTIS)</b>		
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: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514207-34-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514207-34-00</a>	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
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: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-507097-41-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-507097-41-01</a>	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: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2025-522472-85-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2025-522472-85-00</a>	A1
<b>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>		
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004437-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004437-20</a>	A1

**Teilpopulation B2:**

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>		
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867370">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03867370</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915432">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915432</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03904719">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03904719</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623776">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03623776</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969</a>	A3
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924050">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924050</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848611">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03848611</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856411">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03856411</a>	A1
9	Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. (2025): JS001-015-III-NPC - 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). Stand des Eintrags: 02.09.2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085276">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085276</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06370754">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06370754</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857166">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02857166</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459663">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04459663</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180734">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180734</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04012606">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04012606</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06105008">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06105008</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836795">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02836795</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316144">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03316144</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06823427">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06823427</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363255">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363255</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03113266">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03113266</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013101">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013101</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302284">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05302284</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02838823">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02838823</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03859128">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03859128</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453383">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453383</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472806">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04472806</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084158">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04084158</a>	A2

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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, Multi-center, Single Arm Study (NCT04316351). Stand des Eintrags: 23.07.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316351">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04316351</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280822">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280822</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147844">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147844</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126460">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126460</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941795">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941795</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05803915">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05803915</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903871">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903871</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274438">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274438</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169672">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04169672</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030246">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030246</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178123">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03178123</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056116">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05056116</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04368078">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04368078</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354231">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354231</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664971">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664971</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474640">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474640</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811379">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811379</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211168">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211168</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842018">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842018</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457503</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979740">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05979740</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055583">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05055583</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06919848">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06919848</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07047001">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07047001</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211012">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211012</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06038396">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06038396</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155383">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155383</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04354662">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04354662</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119622">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119622</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563975">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04563975</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178159">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06178159</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06642545">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06642545</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817201">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05817201</a>	A2
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03086174">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03086174</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227117">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227117</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603040">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603040</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791070">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06791070</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07189793">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07189793</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523493">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04523493</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07140679">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07140679</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889649">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06889649</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04731909">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04731909</a>	A1
72	Peking University (2019): LP-201 - Phase II/III Trial of Simmtecan and 5-FU/LV Regimen (FOLFSIM) Plus Teripalimab Versus EP/EC in Advanced or Metastatic Neuroendocrine Carcinoma (NCT03992911). Stand des Eintrags: 20.06.2019 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992911">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03992911</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389073">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389073</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015621">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015621</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06940180">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06940180</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725448">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04725448</a>	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-naive Subjects With PD-L1-positive Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (NCT04568304). Stand des Eintrags: 29.09.2020 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568304">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04568304</a>	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980481">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980481</a>	A1
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: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04387084">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04387084</a>	A1
<b>Clinical Trial Information System (CTIS)</b>		
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: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514207-34-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514207-34-00</a>	A1

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-507097-41-01">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-507097-41-01</a>	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: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2025-522472-85-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2025-522472-85-00</a>	A1
<b>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>		
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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004437-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004437-20</a>	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 4-30 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 4-30 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 4-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Nicht zutreffend. Es wurde keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie identifiziert.

**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 4-31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**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:

---



---

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:

---

---

**behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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: endpunktübergreifend; 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:

---



---

5. **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: Ergebnissteuerte 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:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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:** \_\_\_\_\_

#### 1. 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:

---



---

#### 2. 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:

### 3. 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:

### 4. 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 4.4.2.4.6 gezeigten Ergebnissen für die Studie JUPITER-06**

Die weiteren Analysen und Kaplan-Meier-Plots zu den in Abschnitt 4.4.2.4.6 dargestellten Ergebnissen der Studie JUPITER-06 befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 Anhang 4-G).