

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

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

Teprotumumab (TEPEZZA®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner
Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	36
4.2.5.3 Metaanalysen	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	40
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	56
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	57
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	62

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	64
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	64
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	65
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Recherche.....	67
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	70
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	71
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: Studien für einen indirekten Vergleich	72
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	73
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	74
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	74
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	77
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	77
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	77
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	78
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	81
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	82
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	83
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	84
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	84
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	84
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	96
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	96
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	96
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	96
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	97
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	97
4.6	Referenzliste.....	98
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		103
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		111
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		115

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)..... 116
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 189
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 192

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301	20
Tabelle 4-2: Teilpopulationen (Fragestellungen) und ZVT	25
Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Teprotumumab in der Teilpopulation A1 (für direkte oder indirekte Vergleiche auf Basis von RCT).....	26
Tabelle 4-4: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Teprotumumab in der Teilpopulation A2.....	27
Tabelle 4-5: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation A1 (für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT)	28
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	61
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	63
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	64

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1	66
Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1	67
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1	70
Tabelle 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1	72
Tabelle 4-25: Studienpool – Studien für einen indirekten Vergleich in der Teilpopulation A1	73
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	74
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	75
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	76
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	78
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	79
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	80
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	82
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	83
Tabelle 4-37: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301	86
Tabelle 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	96
Tabelle 4-39 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	105
Tabelle 4-40 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	106
Tabelle 4-41 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE.....	106

Tabelle 4-42 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	107
Tabelle 4-43 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT in MEDLINE	108
Tabelle 4-44 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	109
Tabelle 4-45 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov.....	111
Tabelle 4-46 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register.....	112
Tabelle 4-47 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register Clinical Trials Information System.....	112
Tabelle 4-48 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov ...	112
Tabelle 4-49 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register ...	113
Tabelle 4-50 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register Clinical Trials Information System.....	113
Tabelle 4-51 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT im Register ClinicalTrials.gov.....	113
Tabelle 4-52 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT im EU Clinical Trials Register	114
Tabelle 4-53 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT im Register Clinical Trials Information System.....	114
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	190
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	193

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation A1	48
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation A2	49
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Teilpopulation A1	68
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich in der Teilpopulation A1	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
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.
CAS	Clinical Activity Score
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica DataBASE
EO	Endokrine Orbitopathie
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EUGOGO	European Group on Graves' Orbitopathy
FDA	Food and Drug Administration
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

Abkürzung	Bedeutung
	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
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life
IGF-1R	Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IgG 1	Immunglobulin Subklasse 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
mm	Millimeter
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung
n	Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Stratifizierte Differenz
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes UE
TED	Thyroid Eye Disease
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
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
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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie (EO), auch bekannt als Thyroid Eye Disease (TED), im akuten Krankheitsstadium.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Studienregistern (ClinicalTrials.gov, Clinical Trials Register der Europäischen Union (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) der Europäischen Union (EU)) durchgeführt. Gemäß Vorgabe erfolgte zudem eine gezielte Recherche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und des Clinical Data Suchportals der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nach zusätzlichen Informationen zu den identifizierten relevanten Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt.

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

Es liegt keine relevante Studie im Anwendungsgebiet (AWG) für den Vergleich von Teprotumumab gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mittels systematischer Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern wurde keine relevante klinische Studie im AWG für den Vergleich von Teprotumumab gegenüber der vom G-BA benannten ZVT identifiziert.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301 (1–3). Die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersuchten Teprotumumab im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA benannten ZVT entspricht, wurden diese Studien im Rahmen der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Eine formale Bewertung gemäß den Anforderungen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V ist daher nicht erfolgt. Im Folgenden werden die publizierten Ergebnisse der genannten Studien dargestellt, um die Relevanz von Teprotumumab im Versorgungskontext aufzuzeigen.

Teprotumumab ist die erste Therapie, die krankheitsmodifizierend für die Behandlung der EO zugelassen ist, den Krankheitsmechanismus der EO direkt beeinflusst und remodelierend auf die Gewebeexpansion sowie die Entzündungssymptomatik wirkt (4, 5). Somit stellt Teprotumumab eine wichtige und breit wirksame Therapiealternative dar, die sowohl die Entzündung, die Proptosis (Exophthalmus) und die Diplopie reduzieren und das Fortschreiten der Erkrankung und die Notwendigkeit operativer Eingriffe reduzieren kann (6). Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die untersuchte Patientenpopulation mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium zeigen die Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 für Teprotumumab deutliche Vorteile:

Mortalität

In den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 gab es keine Todesfälle (1, 2).

Morbidität

Gesamtansprechen

Die Analyse des Gesamtansprechens zu Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (Odds Ratio (OR): 8,86 (95 %-Konfidenzintervall (KI) [3,29; 23,8]); p-Wert < 0,001) in der Studie TED01RV. Nach

24 Wochen erreichten mehr als 3-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion der Proptosis, auch bekannt als Exophthalmus, um ≥ 2 Millimeter (mm) sowie eine Reduktion des Gesamt-Clinical Activity Score (CAS) um ≥ 2 Punkte im Studienauge im Vergleich zum Placebo-Arm (69 % versus (vs.) 20 %), ohne eine Verschlechterung (≥ 2 mm Zunahme) der Proptosis oder des CAS, definiert als Anstieg des CAS um ≥ 2 Punkte, im anderen Auge aufzuweisen (1).

In der Studie HZNP-TEP-301 zeigt die Analyse des Gesamtansprechens zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (Stratifizierte Differenz (SD): 71 % (95 %-KI [56; 86]); p-Wert $< 0,001$). Nach 24 Wochen erreichten 78 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Teprotumumab-Arm eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm sowie eine Reduktion des Gesamt-CAS um ≥ 2 Punkte im Studienauge ohne gleichzeitige Verschlechterung im anderen Auge, definiert als Zunahme der Proptosis um ≥ 2 mm oder Anstieg des CAS um ≥ 2 Punkte. Im Vergleich dazu lag der Anteil im Placebo-Arm bei 7 %, was einem mehr als 10-fachen Unterschied zugunsten von Teprotumumab entspricht (2).

Die im Rahmen einer Metaanalyse gepoolten Ergebnisse aus den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 zeigen in Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab hinsichtlich des Gesamtansprechens. Unter Teprotumumab erreichten 74 % der Studienteilnehmenden ein Gesamtansprechen im Vergleich zu 14 % unter Placebo (SD: 60 % (95 %-KI [48; 72])); p-Wert $< 0,0001$) (3, 7).

Insgesamt belegen die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ einen konsistenten Effekt und eine deutliche Verbesserung durch Teprotumumab.

Proptosis / Exophthalmus

In der Studie TED01RV zeigt die Analyse zur mittleren Veränderung der Proptosis im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab (Least Squares (LS)-Mean \pm Standardfehler (Standard Error, SE): $-2,46 \pm 0,20$ vs. $-0,15 \pm 0,19$; p-Wert $< 0,001$) (1).

Auch in der Studie HZNP-TEP-301 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab hinsichtlich der mittleren Veränderung der Proptosis im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (LS-Mean \pm SE: $-2,82 \pm 0,19$ vs. $-0,54 \pm 0,19$; LS-Mean Differenz: $-2,28$ (95 %-KI [$-2,77$; $-1,80$]); p-Wert $< 0,001$) (2).

Die Ergebnisse der Metaanalyse beider Studien bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien und untermauern die Überlegenheit von Teprotumumab in Bezug auf die mittlere Veränderung der Proptosis (LS-Mean: $-3,14$ vs. $-0,37$; LS-Mean Differenz: $-2,77$ (95 %-KI [$-3,23$; $-2,31$]); p-Wert $< 0,0001$) (3, 7).

Darüber hinaus zeigte die Proptosis-Ansprechrates zu Woche 24 in der Studie HZNP-TEP-301 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab gegenüber Placebo (SD: 73 % (95 %-KI [59; 88])); p-Wert $< 0,001$). Zu Woche 24 erreichten mehr als 8-mal so viele

Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (83 % vs. 10 %), ohne eine Verschlechterung (≥ 2 mm Zunahme) der Proptosis im anderen Auge aufzuweisen (2).

Die gepoolten Ergebnisse aus den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 zeigen zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Ansprechrate der Proptosis (77 % vs. 15 %, SD: 63 % (95 %-KI [51; 75]); p-Wert $< 0,0001$) (3).

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Proptosis“ sind über beide Studien hinweg konsistent und belegen eine klinisch relevante Verbesserung durch Teprotumumab.

CAS

Für den Endpunkt „mittlere Veränderung des CAS“ wird in der Studie TED01RV im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: $-3,43 \pm 0,18$ vs. $-1,85 \pm 0,17$; p-Wert $< 0,001$) abgeleitet.

In der Metaanalyse beider klinischen Studien zeigte sich eine signifikant stärkere Reduktion des CAS unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (LS-Mean: $-3,99$ vs. $-2,31$; p-Wert $< 0,0001$) (3, 7).

Die Ansprechrate des CAS lag in der TED01RV-Studie unter Teprotumumab bei 69 % gegenüber 21 % unter Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert $< 0,001$) und spricht für eine substanzielle entzündungshemmende Wirkung von Teprotumumab (1).

Für die Studie HZNP-TEP-301 ergibt die Ansprechrate des CAS zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (SD: 36 % (95 %-KI [17; 55]); p-Wert $< 0,001$). Zu Woche 24 erreichten mehr als 2,5-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion des CAS gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (59 % vs. 21 %) (2).

Basierend auf der gepoolten Auswertung der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 bestätigt sich der statistisch signifikante Behandlungseffekt von Teprotumumab gegenüber Placebo hinsichtlich des Ansprechens des CAS: 62 % der Studienteilnehmenden in der Teprotumumab-Gruppe erreichten ein Ansprechen, verglichen mit 22 % in der Placebo-Gruppe (SD: 40 %; 95 %-KI [27; 53]; p-Wert $< 0,0001$) (3, 7).

In beiden Studien weisen die Ergebnisse für den Endpunkt „CAS“ einen konsistenten positiven Effekt auf und belegen eine klinisch relevante Verbesserung des CAS durch Teprotumumab.

Diplopie

In der Studie TED01RV zeigt die Analyse der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (p-Wert $< 0,001$). Zu Woche 24 erreichen mehr als 2,5-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter

Teprotumumab eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (68 % vs. 26 %) (1).

Die Analyse der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn zu Woche 24 in der Studie HZNP-TEP-301 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (SD: 39 % (95 %-KI [16; 63]); p-Wert = 0,001). Zu Woche 24 erreichten mehr als 2-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (68 % vs. 29 %) (2).

Die im Rahmen einer Metaanalyse gepoolten Ergebnisse aus den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 in Woche 24 sind ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (70 % vs. 31 %, SD: 39 % (95 %-KI [23; 55]); p-Wert < 0,0001) (3).

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ sind über beide Zulassungsstudien konsistent und belegen eine signifikante Verbesserung durch Teprotumumab.

Gesamtschau Morbidität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine erhebliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung des Therapieansprechens, einer Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm sowie des CAS und einer Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (GO-QoL) Gesamtpunktzahl

In der Studie TED01RV ergibt sich für die Analyse der mittleren Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: 17,7 \pm 2,4 vs. 6,8 \pm 2,3; p-Wert < 0,01) (1).

Die mittlere Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 in der Studie HZNP-TEP-301 ist statistisch signifikant zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: 13,79 \pm 2,07 vs. 4,43 \pm 2,10; LS-Mean Differenz: 9,36 (95 %-KI [4,08; 14,64]); p-Wert < 0,001) (2).

Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse bestätigen den in den Zulassungsstudien gezeigten statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittleren Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (p-Wert < 0,0001) (3).

Insgesamt sind die Ergebnisse für den Endpunkt „GO-QoL Gesamtpunktzahl“ konsistent in beiden Studien und belegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch Teprotumumab.

GO-QoL „Visuelle Funktion“

In der Analyse der mittleren Veränderung der GO-QoL Punktzahl der Subskala „Visuelle Funktion“ wird im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 in der Studie TED01RV ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab beobachtet (LS-Mean \pm SE: 21,7 \pm 2,9 vs. 7,5 \pm 2,7; p-Wert < 0,001) (1).

Die Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 bestätigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo der mittleren Veränderung der GO-QoL Punktzahl der Subskala „Visuelle Funktion“ im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (LS-Mean \pm SE: 19,7 \pm 2,6 vs. 7,0 \pm 2,5; p-Wert = 0,0003) (3).

GO-QoL „Erscheinungsbild“

Ein Vorteil zugunsten von Teprotumumab in der mittleren Veränderung der GO-QoL Subskala „Erscheinungsbild“ im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 kann in der Studie TED01RV ebenfalls beobachtet werden (LS-Mean \pm SE: 12,9 \pm 2,8 vs. 6,6 \pm 2,7; p-Wert = 0,10) (1).

Die Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 bestätigt den signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittleren Veränderung der GO-QoL Punktzahl der Subskala „Erscheinungsbild“ im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (LS-Mean \pm SE: 17,7 \pm 2,4 vs. 5,6 \pm 2,4; p-Wert = 0,0003) (3).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht. Dieser Effekt ist dabei konsistent über die GO-QoL Gesamtpunktzahl und die beiden Subskalen „Visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ in beiden Studien.

Sicherheit

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) ist in beiden Studienarmen der Studie TED01RV vergleichbar (Teprotumumab 74 % vs. Placebo 73 %). Der Großteil der UE wurde als mild kategorisiert, benötigte keine Behandlung und erforderte keinen Abbruch der Studienmedikation. Im Teprotumumab-Arm traten über die Dauer von 24 Wochen 5 schwerwiegende UE (SUE) auf (vs. 1 SUE im Placebo-Arm). In beiden Studienarmen gab es insgesamt 6 Therapieabbrüche, wobei 5 Abbrüche der Studienmedikation im Teprotumumab-Arm auf das Auftreten von UE zurückzuführen sind (vs. 1 Abbruch im Placebo-Arm) (1).

In der Studie HZNP-TEP-301 traten im Teprotumumab-Arm UE aller Schweregrade sowie SUE tendenziell etwas häufiger im Vergleich zu Placebo auf (UE: Teprotumumab 85 % vs. Placebo 69 %; SUE: Teprotumumab 5 % vs. Placebo 2 %). Analog zur TED01RV Studie handelt es sich bei den aufgetretenen UE primär um milde bis moderate UE. In beiden Studienarmen gab es jeweils 2 Studienabbrüche, dabei ist jeweils 1 Abbruch auf das Auftreten von UE zurückzuführen (2).

Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 zeigen insgesamt ein leicht erhöhtes Auftreten von UE aller Schweregrade, SUE und einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (3).

Gesamtschau Sicherheit

Teprotumumab kann in den klinischen Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 insgesamt ein mildes bis moderates Nebenwirkungsprofil nachweisen. Zwar gibt es in den Teprotumumab-Armen jeweils eine leicht erhöhte Anzahl an SUE bzw. Abbrüchen der Studienmedikation im Vergleich zu Placebo, dennoch gibt es keinen Beleg für ein höheres Schadenspotential.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301. Diese Studien untersuchten Teprotumumab über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA benannten ZVT entspricht, werden diese Studien im Rahmen der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Eine formale Bewertung gemäß den Anforderungen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V ist daher nicht erfolgt.

Teprotumumab adressiert eine Erkrankung, für die derzeit nur eingeschränkt wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die EO ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die meist im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt. Sie betrifft das Weichteilgewebe in der Orbita sowie die Muskeln um die Augenhöhle und ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen, Gewebeumbau- und Gewebeexpansionsprozesse, die zu Funktionsstörungen führen (8, 9). Diese pathologischen Mechanismen führen zu strukturellen und funktionellen Einschränkungen, die sich unter anderem in Proptosis (Hervortreten der Augen), Diplopie (Doppelsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiges Schließen der Augenlider) und eingeschränkter Augenmotilität manifestieren (10, 11). Diese Beeinträchtigungen gehen häufig mit einer erheblichen psychischen Belastung und einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher (9, 12). Im AWG werden derzeit primär Glukokortikoide eingesetzt. Diese können schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, wirken nicht zielgerichtet und haben nur begrenzte krankheitsmodifizierende Effekte, da sich ihre Wirkung hauptsächlich auf die Reduktion entzündlicher Symptome und weniger auf die Remodellierung von Manifestationen wie Proptosis und Diplopie, die aus gewebeexpansiven Prozessen hervorgehen, beschränkt (10, 11).

Teprotumumab ist der weltweit erste Wirkstoff, der gezielt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren EO entwickelt und erstmals am 21. Januar 2020 von der Food and Drug Administration (FDA) sowie am 19. Juni 2025 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde (4, 5, 13). Es handelt sich um einen vollständig rekombinanten humanen Immunglobulin Subklasse 1 (Ig G1) monoklonalen Antikörper, der als Insulinähnlicher Wachstumsfaktor-1-Rezeptor (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor; IGF-1R)-Antagonist wirkt (14–16). Durch die Bindung an den IGF-1R wird dessen Signalübertragung unterbrochen

sowie die Interaktion mit dem Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Rezeptor gestört – einem zentralen Mechanismus bei der Pathogenese der EO (17). Dies führt unter anderem zur Hemmung der bestehenden Entzündungsprozesse und einer Remodulation der Manifestationen der EO (6, 17–19). In den klinischen Studien zu Teprotumumab konnte eine signifikante Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen wie Proptosis und Diplopie gezeigt werden (2, 20–23). Teprotumumab stellt damit eine vielversprechende Behandlungsoption für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im aktiven Krankheitsstadium dar. Durch die Reduktion der Krankheitssymptomatik kann die Belastung von Betroffenen in der aktiven Krankheitsphase deutlich verringert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

Für die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium weisen die Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 deutliche Vorteile für Teprotumumab im Vergleich zu Placebo nach (siehe Tabelle 4-1):

- Eine statistisch signifikante und klinisch sowie patientenrelevante Verbesserung der Proptosis und des CAS,
- eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der Diplopie und
- konsistent positive Effekte und statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Es ergibt sich aufgrund des verträglichen Sicherheitsprofils kein Beleg auf ein höheres Schadenspotenzial durch Teprotumumab.

Teprotumumab ist die erste Therapie, die krankheitsmodifizierend für die Behandlung der EO zugelassen ist. Als einzige zielgerichtete, zugelassene medikamentöse Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium bietet Teprotumumab eine nicht-invasive, sichere, effektive und gezielte Alternative. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Für die mittelschwere bis schwere EO im chronischen Krankheitsstadium konnte ein Zusatznutzen basierend auf der vorliegenden Zulassungsstudie nachgewiesen werden (Modul 4B). Die dort nachgewiesenen Effekte konnten auch in den Zulassungsstudien des akuten Krankheitsstadium gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund ergibt sich auf Basis der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Abwägung von Nutzen und Schaden, des Schweregrads der Erkrankung sowie des bestehenden Mangels an wirksamen Behandlungsoptionen im aktiven Krankheitsstadium ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Teprotumumab. Diese Einschätzung trägt dem Versorgungskontext Rechnung, in dem Teprotumumab eine potenziell erforderliche Behandlungsalternative darstellt, insbesondere für Betroffene mit fortbestehender Krankheitsaktivität und eingeschränkter Lebensqualität trotz Standardtherapie. Bereits minimale Behandlungseffekte können die Lebensqualität der Erkrankten positiv und nachhaltig beeinflussen.

Teprotumumab ist aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs eine notwendige und erforderliche Behandlungsalternative für Betroffene mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität und eingeschränkter Lebensqualität.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
Mortalität	
Gesamt mortalität	
TED01RV (1)	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
Morbidität	
Gesamtansprechen zu Woche 24^a	
TED01RV (1)	Ereignisse: 69 % vs. 20 % OR [95 %-KI]: 8,86 [3,29; 23,8] p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 78 % vs. 7 % SD (%) [95 %-KI]: 71 [56; 86] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3, 7)	Ereignisse: 74 % vs. 14 % SD (%) [95 %-KI]: 60 [48; 72] p-Wert < 0,0001
Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge (in Millimeter)	
TED01RV (1)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -2,46 ± 0,20 vs. -0,15 ± 0,19 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -2,82 ± 0,19 vs. -0,54 ± 0,19 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,28 [-2,77; -1,80] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3, 7)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean: -3,14 vs. -0,37 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,77 [-3,23; -2,31] p-Wert < 0,0001
Ansprechrate der Proptosis im Studienauge^b	
TED01RV (1, 24)	Keine Angabe
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 83 % vs. 10 % SD (%) [95 %-KI]: 73 [59; 88] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 77% vs. 15 %

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
	SD (%) [95 %-KI]: 63 [51; 75] p-Wert < 0,0001
Mittlere Veränderung des Clinical Activity Score (CAS)	
TED01RV (1)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -3,43 ± 0,18 vs. -1,85 ± 0,17 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Keine Angabe
Metaanalyse (3, 7)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean: -3,99 vs. -2,31 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,0001
Ansprechrate des CAS^c	
TED01RV (1)	Ereignisse: 69% vs. 21 % SD (%) [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 59 % vs. 21 % Stratifizierte Differenz (%) [95 %-KI]: 36 [17; 55] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3, 7)	Ereignisse: 62 % vs. 22 % SD (%) [95 %-KI]: 40 [27; 53] p-Wert < 0,0001
Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn) zu Woche 24	
TED01RV (1)	Ereignisse: 68% vs. 26 % SD (%) [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 68 % vs. 29 % SD (%) [95 %-KI]: 39 [16; 63] p-Wert = 0,001
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 70 % vs. 31 % SD (%) [95 %-KI]: 39 [23; 55] p-Wert < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittlere Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl	
TED01RV (1)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 17,7 ± 2,4 vs. 6,8 ± 2,3 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,01
HZNP-TEP-301 (2)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 13,79 ± 2,07 vs. 4,43 ± 2,10

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
	LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 9,36 [4,08; 14,64] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 19,0 ± 2,1 vs. 6,3 ± 2,0 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,0001
Mittlere Veränderung des GO-QoL „Visuelle Funktion“	
TED01RV (24)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 21,7 ± 2,9 vs. 7,5 ± 2,7 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Keine Angaben
Metaanalyse (3)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 19,7 ± 2,6 vs. 7,0 ± 2,5 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,0003
Mittlere Veränderung des GO-QoL „Erscheinungsbild“	
TED01RV (24)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 12,9 ± 2,8 vs. 6,6 ± 2,7 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,10
HZNP-TEP-301 (2)	Keine Angaben
Metaanalyse (3)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 17,7 ± 2,4 vs. 5,6 ± 2,4 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,0003
Sicherheit	
Gesamtrate UE	
TED01RV (1)	Ereignisse: 74 % vs. 73 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 85 % vs. 69 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 80 % vs. 70 %
Gesamtrate SUE	
TED01RV (1)	Ereignisse: 12 % vs. 2 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 5 % vs. 2 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 8 % vs. 1 %
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	
TED01RV (1)	Ereignisse: 11,6 % vs. 2,3 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 2,4 % vs. 2,4 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 7,1 % vs. 2,3 %

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
<p>a: Definiert als Abnahme des Clinical Activity Scores (CAS) um ≥ 2 Punkte UND eine Verringerung der Proptosis um ≥ 2 mm (jeweils im Studienauge) UND keine Verschlechterung des CAS im anderen Auge (d. h. Anstieg des CAS um ≥ 2 Punkte) UND keine Zunahme der Proptosis um ≥ 2 mm bei der Bewertung zu Woche 24 im anderen Auge</p> <p>b: Definiert als Verringerung der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge ohne Zunahme der Proptosis um ≥ 2 mm im anderen Auge</p> <p>c: Erreichen eines CAS von 0 oder 1</p> <p>CAS: Clinical Activity Score; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SD: Stratifizierte Differenz; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus</p> <p>Quellen: (1–3, 7)</p>	

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.

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Teprotumumab bei der Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer fortgeschrittener EO im akuten Krankheitsstadium im Vergleich zu der vom G-BA benannten ZVT zu bewerten? Die Bewertung erfolgt

anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium (25).

Intervention

Die zu bewertende Intervention umfasst die initiale intravenöse Gabe von 10 mg/kg Körpergewicht Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen (25).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Bestimmung der ZVT im vorliegenden AWG von Teprotumumab wurde ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-338) mit dem G-BA am 07.02.2024 in Anspruch genommen (26). Für die Patientenpopulationen im akuten Krankheitsstadium wurde folgende ZVT durch den G-BA bestimmt:

Tabelle 4-2: Teilpopulationen (Fragestellungen) und ZVT

Fragestellung	Teilpopulation	ZVT ^a
1	Teilpopulation A1: Erstlinientherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Methylprednisolon oder Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil
2	Teilpopulation A2: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Methylprednisolon, Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin oder Rituximab (Monotherapie) oder Tocilizumab (Monotherapie)
<p>a: Dargestellt sind jeweils die vom G-BA festgelegten ZVTs. Amgen betrachtet Tocilizumab als eine weitere mögliche ZVT für die Teilpopulation A2. Die Leitlinie der European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) zur Behandlung der endokrinen Orbitopathie nennt Tocilizumab neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1).</p> <p>EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: (26)</p>		

Endpunkte

In die Bewertung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit eingeschlossen.

Studientyp

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Teprotumumab im vorliegenden AWG erfolgt anhand von RCT oder indirekter Vergleiche auf Basis von RCT. Evidenz niedrigerer Evidenzstufen wird nicht einbezogen.

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.

Für die Identifizierung relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert (Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Dabei werden für alle vom G-BA definierten Teilpopulationen separate Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die Selektionskriterien umfassten die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie -sprache. Falls keine geeigneten Studien für einen direkten Vergleich identifiziert werden können, wird nach geeigneten Studien mit der ZVT gesucht, um die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zu eruieren.

Tabelle 4-3: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Teprotumumab in der Teilpopulation A1 (für direkte oder indirekte Vergleiche auf Basis von RCT)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer mittelschweren bis schweren EO im akuten	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen AWG von Teprotumumab entspricht

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		Krankheitsstadium ohne vorherige Therapie	Gesunde Probanden, In-vivo oder in-vitro-Studien, abweichendes AWG
2	Intervention	Zulassungskonforme Gabe von Teprotumumab (initiale intravenöse Gabe von 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen)	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Methylprednisolon oder Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil Geeigneter Brückenkomparator für indirekte Vergleiche 	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit 	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp	RCT, Meta-Analysen geeigneter Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster, Mehrfachpublikationen, Verweise auf Studienregistereinträge in der bibliografischen Recherche
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderer Sprache
AWG: Anwendungsgebiet; EO: Endokrine Orbitopathie; RCT: Randomized Controlled Trial			

Tabelle 4-4: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien zu Teprotumumab in der Teilpopulation A2

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer mittelschweren bis schweren EO im akuten Krankheitsstadium, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen AWG von Teprotumumab entspricht Gesunde Probanden, In-vivo oder in-vitro-Studien, abweichendes AWG
2	Intervention	Zulassungskonforme Gabe von Teprotumumab (initiale intravenöse Gabe von 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg alle 3 Wochen für insgesamt 8 Infusionen)	Abweichende Intervention oder Dosierung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
3	Vergleichstherapie ^a	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Methylprednisolon, Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin oder Rituximab (Monotherapie) oder Tocilizumab (Monotherapie)	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt
5	Studientyp	RCT, Meta-Analysen geeigneter Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster, Mehrfachpublikationen, Verweise auf Studienregistereinträge in der bibliografischen Recherche
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderer Sprache
<p>a: Entsprechend der durch den G-BA definierten ZVTs, siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1, (26) unter Hinzunahme von Tocilizumab für die Teilpopulation A2.</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; EO: Endokrine Orbitopathie; RCT: Randomized Controlled Trial</p>			

Tabelle 4-5: Definierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung von Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation A1 (für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Studienpopulation	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer mittelschweren bis schweren EO im akuten Krankheitsstadium ohne vorherige Therapie	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen AWG von Teprotumumab entspricht Gesunde Probanden, In-vivo oder in-vitro-Studien, abweichendes AWG
2	Intervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Methylprednisolon oder Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Geeigneter Brückenkomparator 	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität 	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	
5	Studientyp	RCT, Meta-Analysen geeigneter Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
7	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster, Mehrfachpublikationen, Verweise auf Studienregistereinträge in der bibliografischen Recherche
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Publikationen in anderer Sprache
AWG: Anwendungsgebiet; EO: Endokrine Orbitopathie; RCT: Randomized Controlled Trial			

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 am 15.12.2025 über die Suchoberfläche Ovid in den Datenbanken MEDLINE[®] sowie CENTRAL durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität wurde in den 3 Datenbanken jeweils eine systematische Suche nach RCT zu Teprotumumab und – für die Teilpopulation A1 – mit der ZVT, um RCT für einen indirekten Vergleich zu identifizieren, umgesetzt und mit einschlägigen Suchbegriffen auf das übergeordnete AWG eingegrenzt. Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Eine Einschränkung der Suchen auf den Studientyp RCT war in der Cochrane-Datenbank CENTRAL nicht notwendig, da die Datenbank diesen bereits beinhaltet. Für die Datenbanken MEDLINE® wurde der validierte Filter nach Lefebvre angewendet (27).

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen der Studienregisterrecherche wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov>) EU-CTR (<http://www.clinicaltrialsregister.eu>) und das CTIS der EU (<https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/search>) durchsucht.

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Für die Suchen nach RCT mit der Intervention Teprotumumab wurden zur Steigerung der Sensitivität als Suchstrategie nur die Intervention Teprotumumab einschließlich Synonyme und ohne Studientyp (RCT) berücksichtigt. Für die Suche nach Studien mit den ZVTs in der Teilpopulation A1 wurde neben den in den ZVTs benannten Wirkstoffen auch eine Verknüpfung mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen.

Die Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkungen. Die Registerrecherche in EU-CTR, CTIS und ClinicalTrials.gov wurde am 15.12.2025 durchgeführt.

Entsprechend der Anforderung des G-BA wurde am 19.12.2025 eine Suche nach den bereits identifizierten relevanten Studien im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt.

Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-B dokumentiert.

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 –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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.

Mittels der systematischen bibliographischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, welche zur Bewertung des Zusatznutzens von Teprotumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA benannten ZVT herangezogen werden kann. Aus diesem Grund entfällt die Recherche auf der Internetseite des G-BA.

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.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Studienregisterrecherche wurden anhand der vorab definierten Selektionskriterien von 2 Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein 3. Reviewer konsultiert.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der präde-

finierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C gelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein 3. Reviewer konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Diskrepanzen wurden zwischen den beiden Reviewern diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde gegebenenfalls ein 3. Reviewer konsultiert.

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.

Für die Fragestellungen A1 und A2 wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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

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

Für die Fragestellungen A1 und A2 wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert.

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

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

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.

Für die Fragestellungen A1 und A2 wurden im Rahmen der systematischen Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert.

4.2.5.3 Metaanalysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

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

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

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

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

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.

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.

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

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

Sofern Informationen 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.

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.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

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

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

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

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

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

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Zur Identifizierung relevanter Publikationen für einen indirekten Vergleich wurde am 15.12.2025 eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken nach RCT mit der ZVT für die Teilpopulation A1 durchgeführt. Die vollständigen Suchprofile befinden sich in Anhang 4-A und in Anhang 4-B.

Ein indirekter Vergleich war für diese Teilpopulation nicht möglich, da keine geeigneten Studien mit der ZVT identifiziert werden konnten. Somit lässt sich kein indirekter Vergleich für die Teilpopulation A1 durchführen.

Eine detaillierte Beschreibung der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche wird im Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

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 4-6: 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
Teilpopulation A1					
TED01RV	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Doppelblindphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
HZNP-TEP-301	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Doppelblindphase; 48 Wochen Follow-Phase oder Open-Label Extension-Studie	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
HZNP-TEP-303	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Doppelblindphase; 48 Wochen Follow-Phase oder Open-Label Extension-Studie	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
HZNP-TEP-305	nein	ja	laufend	24 Wochen Doppelblindphase; für Studienteilnehmende ohne Ansprechen der Proptosis: 24 Wochen Open-Label Extension	1. 1.575 mg Teprotumumab subkutan alle 2 Wochen für insgesamt 12 Injektionen 2. Placebo subkutan alle 2 Wochen für insgesamt 12 Injektionen
HZNP-TEP-402	ja	ja	laufend	Studienarme 1 und 2: 24 Wochen Doppelblindphase Studienarm 3: 48 Wochen Doppelblindphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 4 Infusionen, gefolgt von 4 Infusionen mit: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für Responder • Teprotumumab 20 mg/kg für Nicht-Responder 2. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					3. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 16 Infusionen
Teilpopulation A2					
HZNP-TEP-402	ja	ja	laufend	Studienarme 1 und 2: 24 Wochen Doppelblindphase Studienarm 3: 48 Wochen Doppelblindphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 4 Infusionen, gefolgt von 4 Infusionen mit: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für Responder • Teprotumumab 20 mg/kg für Nicht-Responder 2. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 3. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 16 Infusionen
kg: Kilogramm; mg: Milligramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 15.12.2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 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 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Teilpopulation A1	
TED01RV	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-301	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-303	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-305	Abweichende Intervention (E2 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-402	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)
Teilpopulation A2	
HZNP-TEP-402	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)

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.

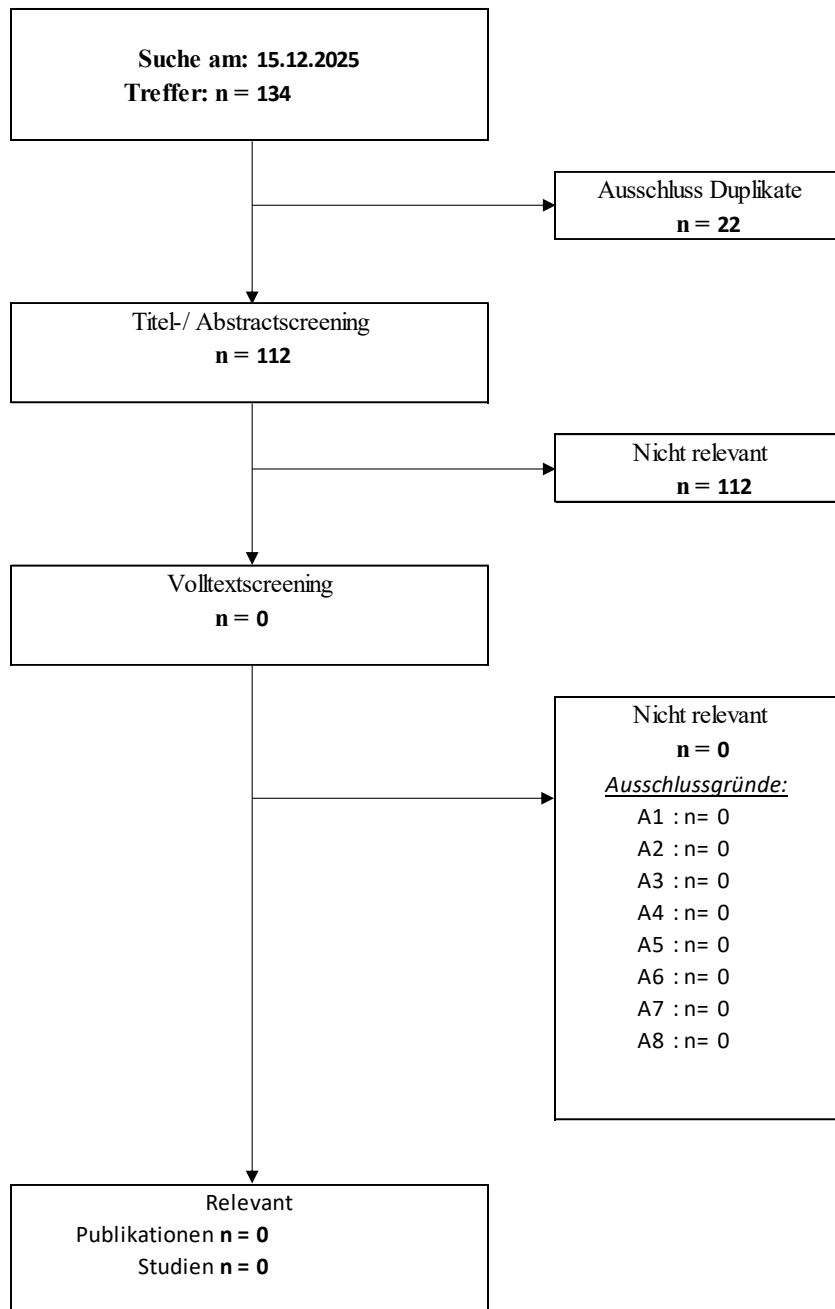


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation A1

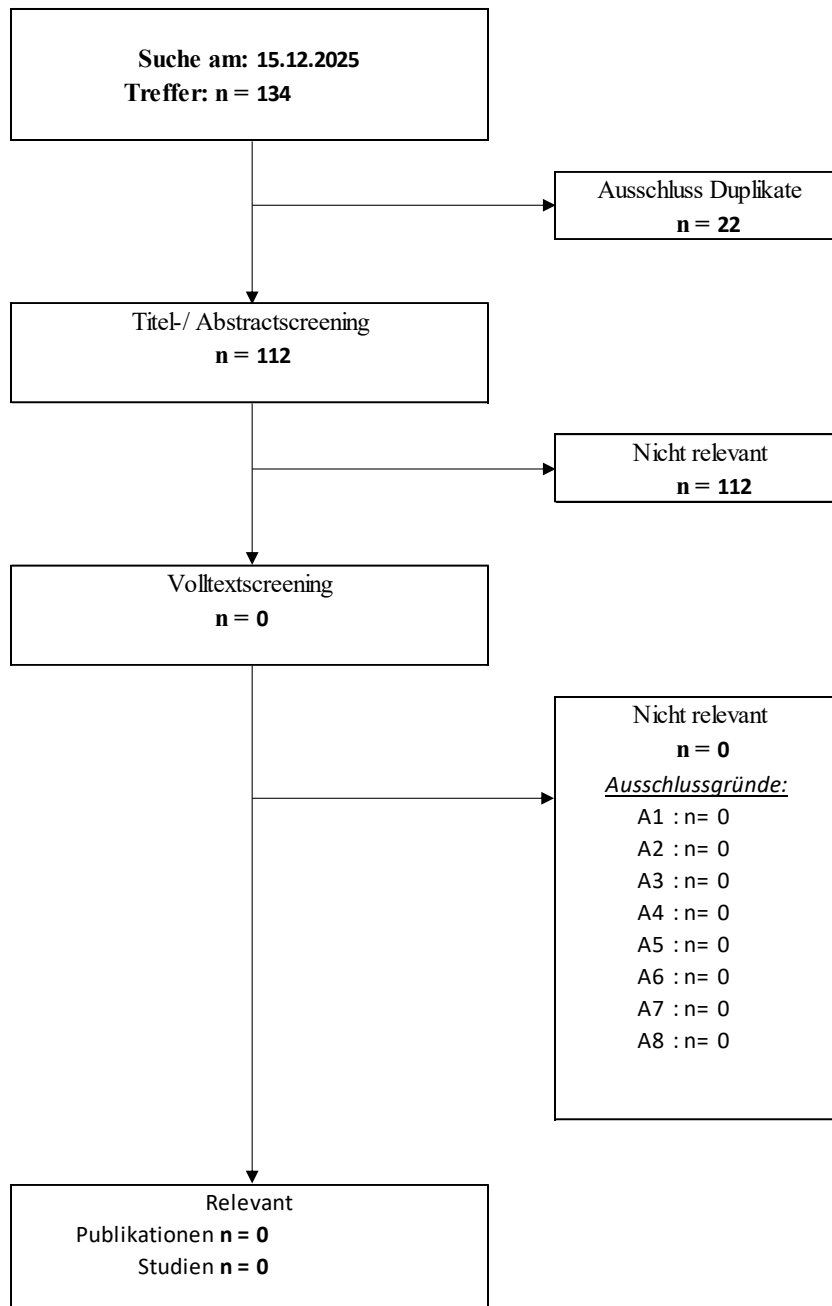


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation A2

Die bibliografische Recherche wurde am 15.12.2025 in den Datenbanken MEDLINE[®] und CENTRAL durchgeführt. Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Teprotumumab 134 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 22) wurden 112 Treffer im Titel und Abstract gesichtet.

Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden sowohl für Teilpopulation A1 als auch Teilpopulation A2 112 Treffer als nicht relevant bewertet. Folglich wurde kein Treffer im Volltext geprüft.

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 4-6) 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 4-8: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Teilpopulation A1				
Nicht zutreffend				
Teilpopulation A2				
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Die Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 15.12.2025 wieder.

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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Teilpopulation A1				
Entfällt				
Teilpopulation A2				
Entfällt				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Die Angaben in Tabelle 4-9 geben den Stand zum 19.12.2025 wieder.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Teilpopulation A1						
Nicht zutreffend						
Teilpopulation A2						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						
RCT: Randomized Controlled Trial						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend			
RCT: Randomized Controlled Trial			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				
M: männlich; RCT: Randomized Controlled Trial; w: weiblich				

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.

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 4-14: 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							
RCT: Randomized Controlled Trial							

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 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomized Controlled Trial					

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 Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als 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 ≥ 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 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ 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 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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.

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.

4.3.2.1.1.1 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 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Teilpopulation A1					
TED01RV	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Doppelblindphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
HZNP-TEP-301	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Doppelblindphase; 48 Wochen Follow-Phase oder Open-Label Extension-Studie	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
HZNP-TEP-303	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Doppelblindphase; 48 Wochen Follow-Phase oder Open-Label Extension-Studie	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 2. Placebo
HZNP-TEP-305	nein	ja	laufend	24 Wochen Doppelblindphase; für Studienteilnehmende ohne Ansprechen der Proptosis; 24 Wochen Open-Label Extension	1. 1.575 mg Teprotumumab subkutan alle 2 Wochen für insgesamt 12 Injektionen 2. Placebo subkutan alle 2 Wochen für insgesamt 12 Injektionen
HZNP-TEP-402	ja	ja	laufend	Studienarme 1 und 2: 24 Wochen Doppelblindphase Studienarm 3: 48 Wochen Doppelblindphase	1. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 4 Infusionen, gefolgt von 4 Infusionen mit: <ul style="list-style-type: none"> • Placebo für Responder • Teprotumumab 20 mg/kg für Nicht-Responder 2. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					20 mg/kg für insgesamt 8 Infusionen 3. 10 mg/kg Teprotumumab, gefolgt von 20 mg/kg für insgesamt 16 Infusionen
kg: Kilogramm; mg: Milligramm					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-21 geben den Stand zum 15.12.2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HZNP-TEP-303	Abweichende Patientenpopulation (E1 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-305	Abweichende Intervention (E2 nicht erfüllt)
HZNP-TEP-402	Abweichende Vergleichstherapie (E3 nicht erfüllt)

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

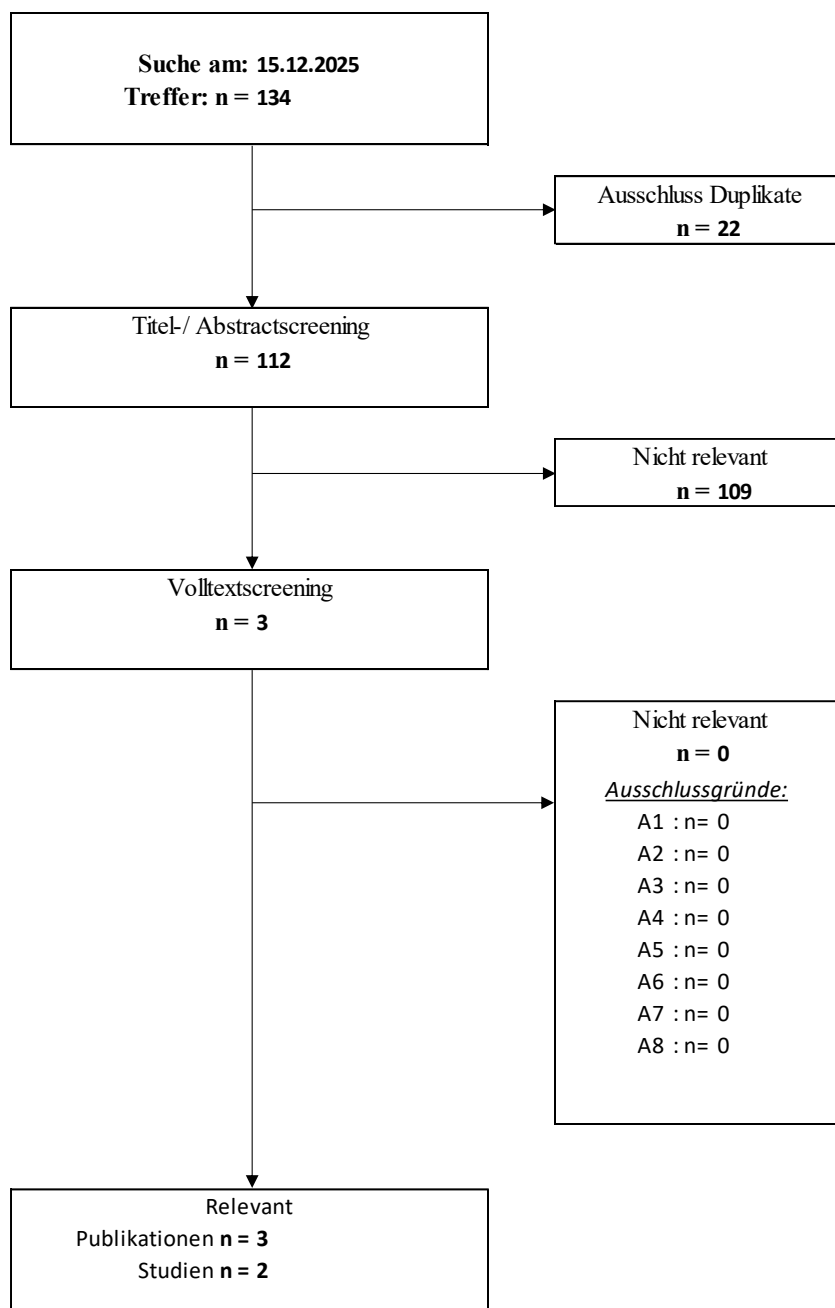


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Teilpopulation A1

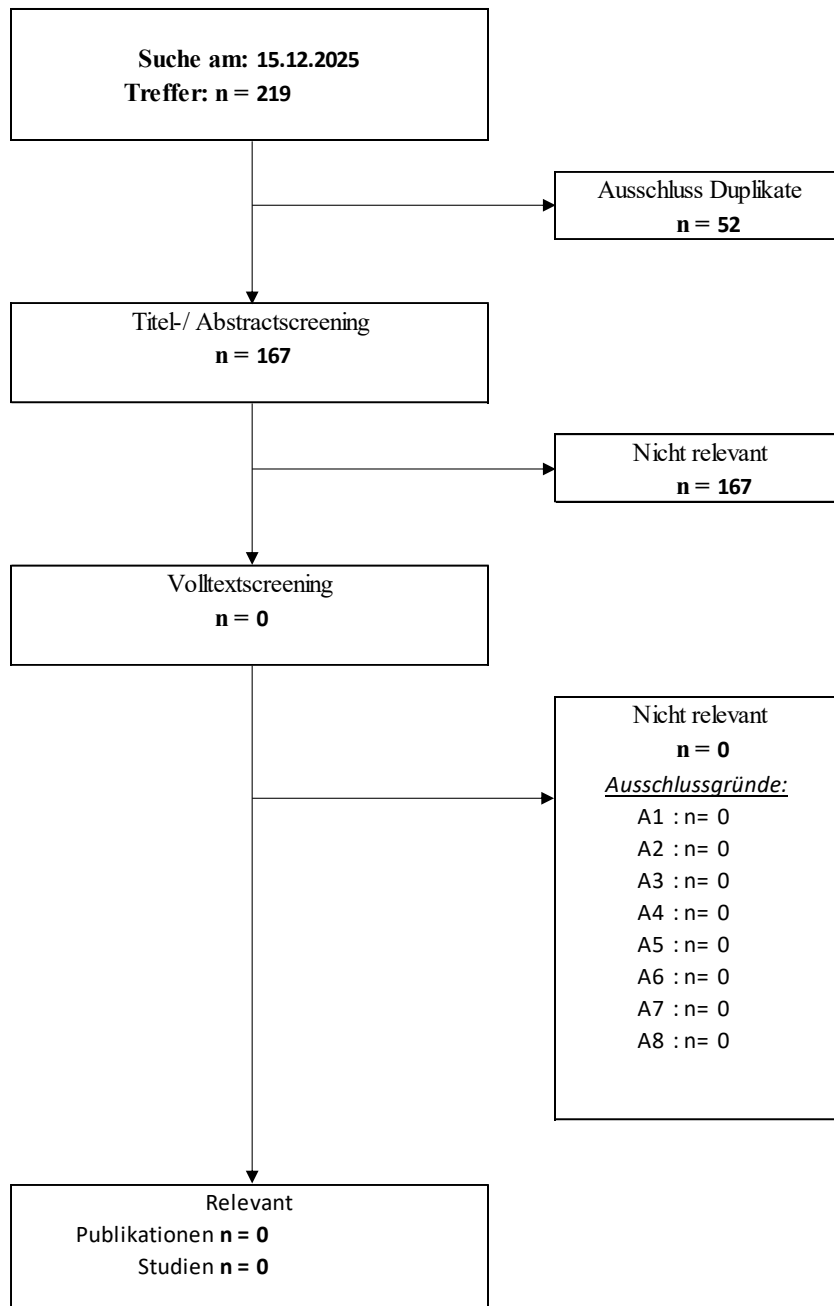


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich in der Teilpopulation A1

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 15.12.2025 in den Datenbanken MEDLINE® und CENTRAL durchgeführt.

Insgesamt wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie für das zu bewertende Arzneimittel Teprotumumab 134 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 22) wurden 112 Treffer im Titel und Abstract gesichtet. Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 109 Treffer als nicht relevant bewertet. Folglich wurden 3 Treffer im Volltext geprüft und eingeschlossen. 1 Publikation bezieht sich auf die Studie TED01RV

(1), eine weitere auf die Studie HZNP-TEP-301 (2) und eine Publikation betrachtet eine gepoolte Analysen der beiden Studien (3).

Für die ZVT wurden mittels der zugrunde liegenden Suchstrategie 219 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 52) wurden 167 Treffer im Titel und Abstract gesichtet. Gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle 167 Treffer als nicht relevant bewertet. Folglich wurden keine Treffer im Volltext geprüft.

4.3.2.1.1.3 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 Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-21) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
TED01RV	ClinicalTrials.gov: NCT01868997 (24) EU-CTR 2014-000113-31 (28)	ja	ja	abgeschlossen
HZNP-TEP-301	ClinicalTrials.gov: NCT03298867 (29) EU-CTR 2017-002763-18 (30)	ja	ja	abgeschlossen
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
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 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-23 geben den Stand zum 15.12.2025 wieder.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 4-24: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation A1

Studie	Relevante Quellen ^a	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)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
TED01RV	Nicht zutreffend	ja	ja	ja
HZNP-TEP-301	Nicht zutreffend	ja	ja	ja
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-24 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-24 geben den Stand zum 19.12.2025 wieder.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für einen indirekten Vergleich

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) 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 ggf. 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.

Tabelle 4-25: Studienpool – Studien für einen indirekten Vergleich in der Teilpopulation A1

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
TED01RV	ja	ja	nein	ja (31)	ja (24, 28)	ja (1, 3)
HZNP-TEP-301	ja	ja	nein	ja (32)	ja (29, 30)	ja (2, 3)
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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</p>						

Da auf Seiten der ZVT keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten, entfällt die Durchführung eines indirekten Vergleichs.

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 Einbeziehungswiese 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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-27: 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 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 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 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: 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 4-21 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 4-32: 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 4-33: 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 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 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 4-35: 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 4-36: 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.

Für das vorliegende AWG wurde keine Studie identifiziert, die einen Vergleich von Teprotumumab gegenüber der vom G-BA benannten ZVT ermöglicht. Die der Zulassung zu Grunde liegenden Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 wurde im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen, da die Vergleichstherapie beider Zulassungsstudien nicht der vom G-BA benannten ZVT entspricht. Demnach erfüllen beide Studien aufgrund des Placebo-Vergleichsarms nicht die Anforderungen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V.

Da zur Bewertung des Zusatznutzens keine relevante Studie für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO, zum Vergleich von Teprotumumab gegenüber der vom G-BA benannten ZVT identifiziert wurde, entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

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.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301 (1–3). Diese multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersuchten Teprotumumab im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA benannten ZVT entspricht, wurden diese Studien im Rahmen der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Eine formale Bewertung gemäß den Anforderungen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V ist daher nicht erfolgt. Im Folgenden werden die publizierten Ergebnisse der genannten Studien dargestellt, um die Relevanz von Teprotumumab im Versorgungskontext aufzuzeigen.

Teprotumumab ist die erste Therapie, die krankheitsmodifizierend für die Behandlung der EO zugelassen ist, den Krankheitsmechanismus der EO direkt beeinflusst sowie remodelierend auf die Gewebeexpansion und die Entzündungssymptomatik wirkt (4, 5). Somit stellt Teprotumumab eine wichtige und breit wirksame Therapiealternative dar, die sowohl die Entzündung, die Proptosis und die Diplopie reduzieren und das Fortschreiten der Erkrankung und die Notwendigkeit operativer Eingriffe reduzieren kann (6). Die Ergebnisse lassen sich grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die beiden zulassungsrelevanten Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 weisen ein vergleichbares Studiendesign auf und bilden die Grundlage für die vorliegende Darstellung des medizinischen Nutzens.

Die Studie TED01RV ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Teprotumumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium. Insgesamt wurden 87 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Verhältnis 1:1 randomisiert (Teprotumumab: n = 42; Placebo: n = 45). Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 24 Wochen in Form von 8 Infusionen im Abstand von je 3 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einem kombinierten Ansprechen zu Woche 24, definiert als eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm sowie eine Verringerung des CAS um ≥ 2 Punkte im Studienauge ohne gleichzeitige Verschlechterung im anderen Auge (1).

Die Studie HZNP-TEP-301 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie mit vergleichbarem Studiendesign. Eingeschlossen wurden 83 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden (Teprotumumab: n = 41; Placebo: n = 42). Über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten die Studienteilnehmenden insgesamt 8 Infusionen im Abstand von je 3 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einem

Proptosis-Ansprechen zu Woche 24, definiert als eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge ohne gleichzeitige Verschlechterung bzw. Zunahme um ≥ 2 mm im anderen Auge (2).

Zur systematischen Zusammenführung der Ergebnisse und zur konsistenten Gesamtbewertung des klinischen Nutzens von Teprotumumab über beide Studien hinweg wurde auf Basis der gepoolten Daten der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 eine Metaanalyse durchgeführt (3).

Die publizierten Ergebnisse der beiden Studien sind in Tabelle 4-37 zusammengefasst.

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
Mortalität	
Gesamtmortalität	
TED01RV (1)	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
Morbidität	
Gesamtansprechen zu Woche 24 ^a	
TED01RV (1)	Ereignisse: 69 % vs. 20 % OR [95 %-KI]: 8,86 [3,29; 23,8] p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 78 % vs. 7 % SD (%) [95 %-KI]: 71 [56; 86] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3, 7)	Ereignisse: 74% vs. 14 % SD (%) [95 %-KI]: 60 [48; 72] p-Wert < 0,0001
Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge (in Millimeter)	
TED01RV (1)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean \pm SE: -2,46 \pm 0,20 vs. -0,15 \pm 0,19 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean \pm SE: -2,82 \pm 0,19 vs. -0,54 \pm 0,19 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,28 [-2,77; -1,80] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3, 7)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean: -3,14 vs. -0,37 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,77 [-3,23; -2,31] p-Wert < 0,0001

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
Ansprechrate der Proptosis im Studienauge^b	
TED01RV (1, 24)	Keine Angabe
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 83 % vs. 10 % SD (%) [95 %-KI]: 73 [59; 88] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 77% vs. 15 % SD (%) [95 %-KI]: 63 [51; 75] p-Wert < 0,0001
Mittlere Veränderung des Clinical Activity Score (CAS)	
TED01RV (1)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -3,43 ± 0,18 vs. -1,85 ± 0,17 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Keine Angabe
Metaanalyse (3, 7)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean: -3,99 vs. -2,31 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,0001
Ansprechrate des CAS^c	
TED01RV (1)	Ereignisse: 69% vs. 21 % SD (%) [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 59 % vs. 21 % SD (%) [95 %-KI]: 36 [17; 55] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3, 7)	Ereignisse: 62 % vs. 22 % SD (%) [95 %-KI]: 40 [27; 53] p-Wert < 0,0001
Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn) zu Woche 24	
TED01RV (1)	Ereignisse: 68% vs. 26 % SD (%) [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 68 % vs. 29 % SD (%) [95 %-KI]: 39 [16; 63] p-Wert = 0,001
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 70 % vs. 31 % SD (%) [95 %-KI]: 39 [23; 55] p-Wert < 0,0001

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Mittlere Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl	
TED01RV (1)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 17,7 ± 2,4 vs. 6,8 ± 2,3 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe 10,97 [4,56; 17,38] p-Wert < 0,01
HZNP-TEP-301 (2)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 13,79 ± 2,07 vs. 4,43 ± 2,10 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 9,36 [4,08; 14,64] p-Wert < 0,001
Metaanalyse (3)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 19,0 ± 2,1 vs. 6,3 ± 2,0 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,0001
Mittlere Veränderung des GO-QoL „Visuelle Funktion“	
TED01RV (24)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 21,7 ± 2,9 vs. 7,5 ± 2,7 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301 (2)	Keine Angaben
Metaanalyse (3)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 19,7 ± 2,6 vs. 7,0 ± 2,5 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,0003
Mittlere Veränderung des GO-QoL „Erscheinungsbild“	
TED01RV (24)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 12,9 ± 2,8 vs. 6,6 ± 2,7 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,10
HZNP-TEP-301 (2)	Keine Angaben
Metaanalyse (3)	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 17,7 ± 2,4 vs. 5,6 ± 2,4 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,0003
Sicherheit	
Gesamtrate UE	
TED01RV (1)	Ereignisse: 74 % vs. 73 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 85 % vs. 69 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 80 % vs. 70 %

Endpunkt Studie (Publikation)	Teprotumumab vs. Placebo
Gesamtrate SUE	
TED01RV (1)	Ereignisse: 12 % vs. 2 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 5 % vs. 2 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 8 % vs. 1 %
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	
TED01RV (1)	Ereignisse: 11,6 % vs. 2,3 %
HZNP-TEP-301 (2)	Ereignisse: 2,4 % vs. 2,4 %
Metaanalyse (3)	Ereignisse: 7,1 % vs. 2,3 %
<p>a: Definiert als Abnahme des Clinical Activity Scores (CAS) um ≥ 2 Punkte UND eine Verringerung der Proptosis um ≥ 2 mm (jeweils im Studienaue) UND keine Verschlechterung des CAS im anderen Auge (d. h. Anstieg des CAS um ≥ 2 Punkte) UND keine Zunahme der Proptosis um ≥ 2 mm bei der Bewertung zu Woche 24 im anderen Auge</p> <p>b: Definiert als Verringerung der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienaue ohne Zunahme der Proptosis um ≥ 2 mm im anderen Auge</p> <p>c: Erreichen eines CAS von 0 oder 1</p> <p>CAS: Clinical Activity Score; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; N: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Auswertung; n: Anzahl Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SD: Stratifizierte Differenz; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs. versus</p> <p>Quellen: (1–3, 7)</p>	

Für die untersuchte Patientenpopulation mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium zeigen die Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 für Teprotumumab deutliche Vorteile:

Mortalität

In den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 gab es keine Todesfälle (1, 2).

Morbidität

Gesamtansprechen

Die Analyse des Gesamtansprechens zu Woche 24 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (OR: 8,86 (95 %-KI [3,29; 23,8]); p-Wert < 0,001) in der Studie TED01RV. Nach 24 Wochen erreichten mehr als 3-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm sowie eine Reduktion des Gesamt-CAS um ≥ 2 Punkte im Studienaue im Vergleich zum Placebo-Arm (69 % vs. 20 %), ohne eine Verschlechterung (≥ 2 mm Zunahme) der Proptosis oder des CAS, definiert als Anstieg des CAS um ≥ 2 Punkte, im anderen Auge aufzuweisen (1).

In der Studie HZNP-TEP-301 zeigt die Analyse des Gesamtansprechens zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo

(SD: 71 % (95 %-KI [56; 86]); p-Wert < 0,001). Nach 24 Wochen erreichten 78 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Teprotumumab-Arm eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm sowie eine Reduktion des Gesamt-CAS um ≥ 2 Punkte im Studienauge ohne gleichzeitige Verschlechterung im anderen Auge, definiert als Zunahme der Proptosis um ≥ 2 mm oder Anstieg des CAS um ≥ 2 Punkte. Im Vergleich dazu lag der Anteil im Placebo-Arm bei 7 %, was einem mehr als 10-fachen Unterschied zugunsten von Teprotumumab entspricht (2).

Die im Rahmen einer Metaanalyse gepoolten Ergebnisse aus den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 in Woche 24 zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab hinsichtlich des Gesamtansprechens. Unter Teprotumumab erreichten 74 % der Studienteilnehmenden ein Gesamtansprechen im Vergleich zu 14 % unter Placebo (SD: 60 % (95 %-KI [48; 72]); p-Wert < 0,0001) (3, 7).

Insgesamt belegen die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ einen konsistenten Effekt und eine deutliche Verbesserung durch Teprotumumab.

Proptosis / Exophthalmus

In der Studie TED01RV zeigt die Analyse zur mittleren Veränderung der Proptosis im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: $-2,46 \pm 0,20$ vs. $-0,15 \pm 0,19$; p-Wert < 0,001) (1).

Auch in der Studie HZNP-TEP-301 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab hinsichtlich der mittleren Veränderung der Proptosis im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (LS-Mean \pm SE: $-2,82 \pm 0,19$ vs. $-0,54 \pm 0,19$; LS-Mean Differenz: $-2,28$ (95 %-KI [-2,77; -1,80]); p-Wert < 0,001) (2).

Die Ergebnisse der Metaanalyse beider Studien bestätigen die Ergebnisse der Einzelstudien und untermauern die Überlegenheit von Teprotumumab in Bezug auf die mittlere Veränderung der Proptosis (LS-Mean: $-3,14$ vs. $-0,37$; LS-Mean Differenz: $-2,77$ (95 %-KI [-3,23; -2,31]); p-Wert < 0,0001) (3, 7).

Darüber zeigte die Proptosis-Ansprechrates zu Woche 24 in der Studie HZNP-TEP-301 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab gegenüber Placebo (SD: 73 % (95 %-KI [59; 88]); p-Wert < 0,001). Zu Woche 24 erreichten mehr als 8-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm im Studienauge gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (83 % vs. 10 %), ohne eine Verschlechterung (≥ 2 mm Zunahme) der Proptosis im anderen Auge aufzuweisen (2).

Die gepoolten Ergebnisse aus den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 zeigen zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Ansprechrates der Proptosis (77 % vs. 15 %, SD: 63 % (95 %-KI [51; 75]); p-Wert < 0,0001) (3).

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Proptosis“ sind über beide Studien hinweg konsistent und belegen eine klinisch relevante Verbesserung durch Teprotumumab.

CAS

Für den Endpunkt „mittlere Veränderung des CAS“ wird in der Studie TED01RV im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: $-3,43 \pm 0,18$ vs. $-1,85 \pm 0,17$; p-Wert $< 0,001$) abgeleitet (1).

In der Metaanalyse beider klinischen Studien zeigte sich eine signifikant stärkere Reduktion des CAS unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (LS-Mean: $-3,99$ vs. $-2,31$; p-Wert $< 0,0001$) (3, 7).

Die Ansprechrate des CAS lag in der TED01RV-Studie unter Teprotumumab bei 69 % gegenüber 21 % unter Placebo. Der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert $< 0,001$) und spricht für eine substanzielle entzündungshemmende Wirkung von Teprotumumab (1).

Für die Studie HZNP-TEP-301 ergibt die Ansprechrate des CAS zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (SD: 36 % (95 %-KI [17; 55]); p-Wert $< 0,001$). Zu Woche 24 erreichten mehr als 2,5-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Reduktion des CAS gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (59 % vs. 21 %) (2).

Basierend auf der gepoolten Auswertung der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 bestätigt sich der statistisch signifikante Behandlungseffekt von Teprotumumab gegenüber Placebo hinsichtlich des Ansprechens des CAS: 62 % der Studienteilnehmenden in der Teprotumumab-Gruppe erreichten ein Ansprechen, verglichen mit 22 % in der Placebo-Gruppe (SD: 40 %; 95 %-KI [27; 53]; p-Wert $< 0,0001$) (3, 7).

In beiden Studien weisen die Ergebnisse für den Endpunkt „CAS“ einen konsistenten positiven Effekt auf und belegen eine klinisch relevante Verbesserung des CAS durch Teprotumumab.

Diplopie

In der Studie TED01RV zeigt die Analyse der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn) zu Woche 24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (p-Wert $< 0,001$). Zu Woche 24 erreichten mehr als 2,5-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (68 % vs. 26 %) (1).

Die Analyse der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn) zu Woche 24 ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (SD: 39 % (95 %-KI [16; 63]); p-Wert = 0,001). Zu Woche 24 erreichten mehr als 2-mal so viele Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unter Teprotumumab eine Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zum Placebo-Arm (68 % vs. 29 %) (2).

Die im Rahmen einer Metaanalyse gepoolten Ergebnisse aus den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 in Woche 24 sind ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (70 % vs. 31 %, SD: 39 % (95 %-KI [23; 55]); p-Wert $< 0,0001$) (3).

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Diplopie“ sind über beide Zulassungsstudien konsistent und belegen eine signifikante Verbesserung durch Teprotumumab.

Gesamtschau Morbidität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine erhebliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung des Therapieansprechens, einer Reduktion der Proptosis um ≥ 2 mm, einer Reduktion des CAS und einer Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

GO-QoL Gesamtpunktzahl

In der Studie TED01RV ergibt sich für die Analyse der mittleren Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: 17,7 \pm 2,4 vs. 6,8 \pm 2,3; p-Wert $< 0,01$) (1).

Die mittlere Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 in der Studie HZNP-TEP-301 ist statistisch signifikant zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean \pm SE: 13,79 \pm 2,07 vs. 4,43 \pm 2,10; LS-Mean Differenz: 9,36 (95 %-KI [4,08; 14,64]); p-Wert $< 0,001$) (2).

Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse bestätigen den in den Zulassungsstudien gezeigten statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittleren Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (p-Wert $< 0,0001$) (3).

Insgesamt sind die Ergebnisse für den Endpunkt „GO-QoL Gesamtpunktzahl“ konsistent in beiden Studien und belegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch Teprotumumab.

GO-QoL „Visuelle Funktion“

In der Analyse der mittleren Veränderung der GO-QoL Punktzahl der Subskala „Visuelle Funktion“ wird im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 in der Studie TED01RV ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab beobachtet (LS-Mean \pm SE: 21,7 \pm 2,9 vs. 7,5 \pm 2,7; p-Wert $< 0,001$) (1).

Die Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 bestätigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo der mittleren Veränderung der GO-QoL Punktzahl der Subskala „Visuelle Funktion“ im Vergleich

zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (LS-Mean \pm SE: 19,7 \pm 2,6 vs. 7,0 \pm 2,5; p-Wert = 0,0003) (3).

GO-QoL „Erscheinungsbild“

Ein Vorteil zugunsten von Teprotumumab in der mittleren Veränderung der GO-QoL Subskala „Erscheinungsbild“ im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 kann in der Studie TED01RV ebenfalls beobachtet werden (LS-Mean \pm SE: 12,9 \pm 2,8 vs. 6,6 \pm 2,7; p-Wert = 0,10) (1).

Die Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 bestätigt den signifikanten Vorteil zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittleren Veränderung der GO-QoL Punktzahl der Subskala „Erscheinungsbild“ im Vergleich zum Ausgangswert bis zu Woche 24 (LS-Mean \pm SE: 17,7 \pm 2,4 vs. 5,6 \pm 2,4; p-Wert = 0,0003) (3).

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht. Dieser Effekt ist dabei konsistent über die GO-QoL Gesamtpunktzahl und die beiden Subskalen „Visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ in beiden Studien.

Sicherheit

Das Auftreten von UE ist in beiden Studienarmen der Studie TED01RV vergleichbar (Teprotumumab 74 % vs. Placebo 73 %). Der Großteil der UE wurde als mild kategorisiert, benötigte keine Behandlung und erforderte keinen Abbruch der Studienmedikation. Im Teprotumumab-Arm traten über die Dauer von 24 Wochen 5 SUE auf (vs. 1 SUE im Placebo-Arm). In beiden Studienarmen gab es insgesamt 6 Therapieabbrüche, wobei 5 Abbrüche der Studienmedikation im Teprotumumab-Arm auf das Auftreten von UE zurückzuführen sind (vs. 1 Abbruch im Placebo-Arm) (1).

In der Studie HZNP-TEP-301 traten im Teprotumumab-Arm UE aller Schweregrade sowie SUE tendenziell etwas häufiger im Vergleich zu Placebo auf (UE: Teprotumumab 85 % vs. Placebo 69 %; SUE: Teprotumumab 5 % vs. Placebo 2 %). Analog zur TED01RV Studie handelt es sich bei den aufgetretenen UE primär um milde bis moderate UE. In beiden Studienarmen gab es jeweils 2 Studienabbrüche, dabei ist jeweils 1 Abbruch auf das Auftreten von UE zurückzuführen (2).

Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 zeigen insgesamt ein leicht erhöhtes Auftreten von UE aller Schweregrade, SUE und einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo (3).

Gesamtschau Sicherheit

Teprotumumab kann in den klinischen Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 insgesamt ein mildes bis moderates Nebenwirkungsprofil nachweisen. Zwar gibt es in den Teprotumumab-

Armen jeweils eine leicht erhöhte Anzahl an SUE bzw. Abbrüchen der Studienmedikation im Vergleich zu Placebo, dennoch gibt es keinen Beleg für ein höheres Schadenspotential.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301. Diese Studien untersuchten Teprotumumab über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo. Da der Vergleichsarm nicht der vom G-BA benannten ZVT entspricht, werden diese Studien im Rahmen der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Eine formale Bewertung gemäß den Anforderungen der Dossierbewertung nach § 35a SGB V ist daher nicht erfolgt.

Teprotumumab adressiert eine Erkrankung, für die derzeit nur eingeschränkt wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die EO ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die meist im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt. Sie betrifft das Weichteilgewebe in der Orbita sowie die Muskeln um die Augenhöhle und ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen, Gewebeumbau- und Gewebeexpansionsprozesse, die zu Funktionsstörungen führen (8, 9). Diese pathologischen Mechanismen führen zu strukturellen und funktionellen Einschränkungen, die sich unter anderem in Proptosis (Hervortreten der Augen), Diplopie (Doppelsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiges Schließen der Augenlider) und eingeschränkter Augenmotilität manifestieren (10, 11). Diese Beeinträchtigungen gehen häufig mit einer erheblichen psychischen Belastung und einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten einher (9, 12). Im AWG werden derzeit primär Glukokortikoide eingesetzt. Diese können schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, wirken nicht zielgerichtet und haben nur begrenzte krankheitsmodifizierende Effekte, da sich ihre Wirkung hauptsächlich auf die Reduktion entzündlicher Symptome und weniger auf die Remodellierung von Manifestationen wie Proptosis und Diplopie, die aus gewebeexpansiven Prozessen hervorgehen, beschränkt (10, 11).

Teprotumumab ist der weltweit erste Wirkstoff, der gezielt für die Behandlung der mittelschweren bis schweren EO entwickelt und erstmals am 21. Januar 2020 von der Food and Drug Administration (FDA) sowie am 19. Juni 2025 von der Europäischen Kommission zugelassen wurde (4, 5, 13). Es handelt sich um einen vollständig rekombinanten humanen Ig G1 monoklonalen Antikörper, der als IGF-1R-Antagonist wirkt (14–16). Durch die Bindung an den IGF-1R wird dessen Signalübertragung unterbrochen sowie die Interaktion mit dem TSH-Rezeptor gestört – einem zentralen Mechanismus bei der Pathogenese der EO (17). Dies führt unter anderem zur Hemmung der bestehenden Entzündungsprozesse und einer Remodulation der Manifestationen der EO (6, 17–19). In den klinischen Studien zu Teprotumumab konnte eine signifikante Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen wie Proptosis und Diplopie gezeigt werden (2, 20–23). Teprotumumab stellt damit eine vielversprechende Behandlungsoption für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im aktiven Krankheitsstadium dar. Durch die Reduktion der Krankheitssymptomatik kann die

Belastung von Betroffenen in der aktiven Krankheitsphase deutlich verringert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.2.2).

Für die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium weisen die Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 deutliche Vorteile für Teprotumumab im Vergleich zu Placebo nach (siehe Tabelle 4-37):

- Eine statistisch signifikante und klinisch sowie patientenrelevanten Verbesserung der Proptosis und des CAS,
- eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der Diplopie und
- konsistent positive Effekte und statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Es ergibt sich aufgrund des verträglichen Sicherheitsprofils kein Beleg auf ein höheres Schadenspotenzial durch Teprotumumab.

Teprotumumab ist die erste Therapie, die krankheitsmodifizierend für die Behandlung der EO zugelassen ist. Als einzige zielgerichtete, zugelassene medikamentöse Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium bietet Teprotumumab eine nicht-invasive, sichere, effektive und gezielte Alternative. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Für die mittelschwere bis schwere EO im chronischen Krankheitsstadium konnte ein Zusatznutzen basierend auf der vorliegenden Zulassungsstudie nachgewiesen werden (Modul 4B). Die dort nachgewiesenen Effekte konnten auch in den Zulassungsstudien des akuten Krankheitsstadium gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund ergibt sich auf Basis der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Abwägung von Nutzen und Schaden, des Schweregrads der Erkrankung sowie des bestehenden Mangels an wirksamen Behandlungsoptionen im aktiven Krankheitsstadium ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Teprotumumab. Diese Einschätzung trägt dem Versorgungskontext Rechnung, in dem Teprotumumab eine potenziell erforderliche Behandlungsalternative darstellt, insbesondere für Betroffene mit fortbestehender Krankheitsaktivität und eingeschränkter Lebensqualität trotz Standardtherapie. Bereits minimale Behandlungseffekte können die Lebensqualität der Erkrankten positiv und nachhaltig beeinflussen.

Teprotumumab ist aufgrund des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs eine notwendige und erforderliche Behandlungsalternative für Betroffene mit mittelschwerer bis schwerer Krankheitsaktivität und eingeschränkter Lebensqualität.

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 4-38: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	Nicht quantifizierbar
EO: Endokrine Orbitopathie	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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.

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, Ardeshta KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (18): 1748–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>.
2. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020; 382 (4): 341–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>.
3. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9 (6): 360–72. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00056-5).
4. European Medicines Agency. First treatment against severe thyroid eye disease [online]. 2025 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-against-severe-thyroid-eye-disease>.
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for thyroid eye disease [online]. 2020 [Zugriff: 14.05.2025]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-thyroid-eye-disease>.
6. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (2): 183–90. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0321-y>.
7. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, et al. Supplement to: Kahaly G J, S Douglas R, Holt RJ, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off treatment follow-up results from two randomised,

- double-masked, placebocontrolled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (6): 1–17. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00056-5).
8. Lee ACH, Kahaly GJ. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 37 (2): 101620. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101620>.
 9. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022; 292 (5): 692–716. <https://doi.org/10.1111/joim.13524>.
 10. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185 (4): G43-G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>.
 11. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J.* 2022; 11 (6): e220189. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0189>.
 12. Cockerham KP, Padnick-Silver L, Stuertz N, et al. Quality of Life in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease in the United States. *Ophthalmol Ther.* 2021; 10 (4): 975–87. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00385-8>.
 13. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.6.2025 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "TEPEZZA - Teprotumumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2025)4090 [online]. 2025 [Zugriff: 23.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250619166283/dec_166283_de.pdf.
 14. Smith TJ. Understanding Pathogenesis Intersects With Effective Treatment for Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107 (Suppl 1): S13-S26. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac328>.
 15. Ugradar S, Malkhasyan E, Douglas RS. Teprotumumab for the treatment of Thyroid eye disease. *Endocr Rev.* 2024; 00 (k. A.): 1–15. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae018>.
 16. Scarabosio A, Surico PL, Singh RB, et al. Thyroid Eye Disease: Advancements in Orbital and Ocular Pathology Management. *J Pers Med.* 2024; 14 (7): 776. <https://doi.org/10.3390/jpm14070776>.
 17. Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15 (k. A.): 1305–18. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S193018>.
 18. Morshed SA, Ma R, Latif R, Davies TF. Mechanisms in Graves Eye Disease: Apoptosis as the End Point of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Inhibition. *Thyroid.* 2022; 32 (4): 429–39. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0176>.
 19. Neumann S, Krieger CC, Gershengorn MC. Targeting TSH and IGF-1 Receptors to Treat Thyroid Eye Disease. *Eur Thyroid J.* 2020; 9 (Suppl 1): 59–65. <https://doi.org/10.1159/000511538>.
 20. Douglas RS, Couch S, Wester ST, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109 (1): 25–35. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad637>.

21. Ugradar S, Kang J, Kossler AL, et al. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye (Lond)*. 2022; 36 (8): 1553–9. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01593-z>.
22. Jain AP, Gellada N, Ugradar S, et al. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*. 2022; 106 (2): 165–71. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317806>.
23. Ozzello DJ, Dallalzadeh LO, Liu CY. Teprotumumab for chronic thyroid eye disease. *Orbit*. 2022; 41 (5): 539–46. <https://doi.org/10.1080/01676830.2021.1933081>.
24. ClinicalTrials.GOV. A Multicenter, Double-Masked, Placebo-Controlled, Efficacy And Safety Study Of RV 001, An Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) By Intravenous (IV) Infusion In Patients Suffering From Active Thyroid Eye Disease (TED); NCT01868997 / 2014-000113-31 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997>.
25. Amgen. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS TEPEZZA® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025336/tepezza-r-500-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2023-B-338. [unveröffentlicht]. 2024.
27. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>.
28. EU-CTR. A randomized, double-masked, placebo-controlled, efficacy and safety study of RV 001, an insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) antagonist antibody (fully human), administered every 3 weeks(...); 2014-000113-31 [online]. 0000 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000113-31.
29. ClinicalTrials.GOV. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Active Thyroid Eye Disease; NCT03298867 / 2017-002763-18 [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867>.
30. EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease (OPTIC Trial); 2017-002763-18 [online]. 0000 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002763-18.
31. Horizon Therapeutics. Clinical Study Report: A Multicenter, Double-Masked, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Teprotumumab (HZN-001), an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered

Every 3 Weeks (Q3W) by Intravenous (IV) Infusion in Patients Suffering From Active Thyroid Eye Disease (TED), Stand: 21.12.2018. [unveröffentlicht]. 2018.

32. Horizon Therapeutics. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease, Stand: 03.08.2020. [unveröffentlicht]. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-39 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1946 to December 12, 2025	
Suchfilter	Lefebvre (27) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	3754
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	455227
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	6147
4	1 or 2 or 3	457573
5	(Teprotumumab or TEPEZZA or TBT or R-1507 or R 1507 or R1507 or HZN-001 or "HZN 001" or HZN001 or RV-001 or "RV 001" or RV001 or DB-06343 or "DB 06343" or DB06343).af.	7748
6	1036734-93-6.rn.	0
7	5 or 6	7748
8	exp randomized controlled trial/	655277
9	controlled clinical trial.pt.	95777
10	(randomized or placebo or randomly).ab.	1245354
11	clinical trials as topic.sh.	206392
12	trial.ti.	354512
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1739879
14	exp animals/ not humans.sh.	5406142
15	13 not 14	1605697
16	4 and 7 and 15	68
17	remove duplicates from 16	68

Tabelle 4-40 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1991 to November 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	209
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	20058
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	447
4	1 or 2 or 3	20162
5	(Teprotumumab or TEPEZZA or TBT or R-1507 or R 1507 or R1507 or HZN-001 or "HZN 001" or HZN001 or RV-001 or "RV 001" or RV001 or DB-06343 or "DB 06343" or DB06343).af.	158
6	1036734-93-6.af.	0
7	5 or 6	158
8	4 and 7	68
9	remove duplicates from 8	66

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Teilpopulation A1**

Tabelle 4-41 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1946 to December 12, 2025	
Suchfilter	Lefebvre (27) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	3754
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	455227

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

3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	6147
4	1 or 2 or 3	457573
5	(Teprotumumab or TEPEZZA or TBT or R-1507 or R 1507 or R1507 or HZN-001 or "HZN 001" or HZN001 or RV-001 or "RV 001" or RV001 or DB-06343 or "DB 06343" or DB06343).af.	7748
6	1036734-93-6.mn.	0
7	5 or 6	7748
8	exp randomized controlled trial/	655277
9	controlled clinical trial.pt.	95777
10	(randomized or placebo or randomly).ab.	1245354
11	clinical trials as topic.sh.	206392
12	trial.ti.	354512
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1739879
14	exp animals/ not humans.sh.	5406142
15	13 not 14	1605697
16	4 and 7 and 15	68
17	remove duplicates from 16	68

Tabelle 4-42 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1991 to November 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	209
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	20058
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	447
4	1 or 2 or 3	20162
5	(Teprotumumab or TEPEZZA or TBT or R-1507 or R 1507 or R1507 or HZN-001 or "HZN 001" or HZN001 or RV-001 or "RV 001" or RV001 or DB-06343 or "DB 06343" or DB06343).af.	158
6	1036734-93-6.af.	0
7	5 or 6	158

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

8	4 and 7	68
9	remove duplicates from 8	66

Tabelle 4-43 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1946 to December 12, 2025	
Suchfilter	Lefebvre (27) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	3754
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	455227
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	6147
4	1 or 2 or 3	457573
5	exp Methylprednisolone Hemisuccinate/ or exp Methylprednisolone/ or exp Methylprednisolone Acetate/	21511
6	("Methylprednisolone Hemisuccinate" or Methylprednisolone or "Methylprednisolone Acetate").af.	32973
7	83-43-2.rn.	0
8	5 or 6 or 7	32973
9	exp Mycophenolic Acid/	9545
10	("Mycophenolate mofetil" or "Mycophenolic Acid").af.	17346
11	128794-94-5.rn.	0
12	9 or 10 or 11	17346
13	8 and 12	1056
14	8 or 13	32973
15	exp randomized controlled trial/	655277
16	controlled clinical trial.pt.	95777
17	(randomized or placebo or randomly).ab.	1245354
18	clinical trials as topic.sh.	206392
19	trial.ti.	354512
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	1739879
21	exp animals/ not humans.sh.	5406142

22	20 not 21	1605697
23	4 and 14 and 22	90
24	remove duplicates from 23	90

Tabelle 4-44 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT in EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2025	
Zeitsegment	1991 to November 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Graves Ophthalmopathy/ or exp endocrine ophthalmopathy/ or exp thyroid eye disease/	209
2	(thyroid eye disease or thyroid-associated ophthalmopath* or thyroid-related ophthalmopath* or thyroid-associated orbitopath* or thyroid-related orbitopath* or endocrin* ophthalmopath* or endocrin* orbitopath* or dysthyroid* orbitopath* or Dysthyroid* ophthalmopath* or TED or GO or TAO).af.	20058
3	((Graves* or basedow*) and ophthalmopath*).af.	447
4	1 or 2 or 3	20162
5	exp Methylprednisolone Hemisuccinate/ or exp Methylprednisolone/ or exp Methylprednisolone Acetate/	3194
6	("Methylprednisolone Hemisuccinate" or Methylprednisolone or "Methylprednisolone Acetate").af.	6242
7	83-43-2.af.	29
8	5 or 6 or 7	6249
9	exp Mycophenolic Acid/	1729
10	("Mycophenolate mofetil" or "Mycophenolic Acid").af.	4291
11	128794-94-5.af.	16
12	9 or 10 or 11	4294
13	8 and 12	354
14	8 or 13	6249
15	4 and 14	131
16	remove duplicates from 15	129

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.

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-45 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab OR TEPEZZA OR TBT OR R-1507 OR R 1507 OR R1507 OR HZN-001 OR "HZN 001" OR HZN001 OR RV-001 OR "RV 001" OR RV001 OR DB-06343 OR "DB 06343" OR DB06343 [other terms]
Treffer	74

Tabelle 4-46 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab OR TEPEZZA OR R-1507 OR "R 1507" OR R1507 OR HZN-001 OR "HZN 001" OR HZN001 OR RV-001 OR "RV 001" OR RV001 OR DB-06343 OR "DB 06343" OR DB06343
Treffer	12

Tabelle 4-47 (Anhang): Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab, TEPEZZA, R-1507, R 1507, R1507, HZN-001, HZN 001, HZN001, RV-001, RV 001, RV001, DB-06343, DB 06343, DB06343 [contain any of these terms]
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teilpopulation A1

Tabelle 4-48 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab OR TEPEZZA OR TBT OR R-1507 OR R 1507 OR R1507 OR HZN-001 OR "HZN 001" OR HZN001 OR RV-001 OR "RV 001" OR RV001 OR DB-06343 OR "DB 06343" OR DB06343 [other terms]
Treffer	74

Tabelle 4-49 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab OR TEPEZZA OR R-1507 OR "R 1507" OR R1507 OR HZN-001 OR "HZN 001" OR HZN001 OR RV-001 OR "RV 001" OR RV001 OR DB-06343 OR "DB 06343" OR DB06343
Treffer	12

Tabelle 4-50 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Register Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Teprotumumab, TEPEZZA, R-1507, R 1507, R1507, HZN-001, HZN 001, HZN001, RV-001, RV 001, RV001, DB-06343, DB 06343, DB06343 [contain any of these terms]
Treffer	1

Tabelle 4-51 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT im Register ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Thyroid Eye Disease [Condition/disease] and methylprednisolone OR Mycopheno* OR MMF [other]
Treffer	40

Tabelle 4-52 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT im EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(methylprednisolone OR Mycophenol* OR "MMF") AND (Thyroid Eye Disease OR Graves' Orbitopathy OR "Thyroid associated ophthalmopath")
Treffer	6

Tabelle 4-53 (Anhang): Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich für die Teilpopulation A1 mit der ZVT im Register Clinical Trials Information System

Studienregister/ Studien- ergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	15.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	methylprednisolone hemisuccinate, methylprednisolone, methylprednisolone acetate, methylprednisolone sodium succinate, Mycophenolate Mofetil, MMF, Mycophenolic Acid [contain any of these terms]
Treffer	178

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

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen.

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 A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04478994	ClinicalTrialsGOV: NCT04478994. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Explore Efficacy of TEPEZZA in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04478994 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[002]	NCT04029545	ClinicalTrialsGOV: NCT04029545. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled, Roll-over Retreatment Study of the Safety and Pain Associated With Injections of PN40082, RV001 With Topical Anesthetic or RV001 for Lip Augmentation. [online]. Stand: 20.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04029545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[003]	NCT06563856	ClinicalTrialsGOV: NCT06563856. A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects. [online]. Stand: 21.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563856 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[004]	NCT04583735	ClinicalTrialsGOV: NCT04583735. A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[005]	NCT03199872	ClinicalTrialsGOV: NCT03199872. A Phase I/II Study of RV001V, a RhoC Anticancer Vaccine, Against Metastasis From Solid Tumours. [online]. Stand: 09.06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03199872 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[006]	NCT02103283	ClinicalTrialsGOV: NCT02103283. Phase 1, Open-Label Safety and Pharmacodynamic Study of RV001, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients With Diabetic Macular Edema (DME). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02103283 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[007]	NCT06674941	ClinicalTrialsGOV: NCT06674941. A Phase 1, Open-label, Single-dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Teprotumumab (High-concentration Formulation) Subcutaneous Administration in Healthy Adult Non-Japanese and Japanese Volunteers. [online]. Stand: 05.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06674941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[008]	NCT01868997	ClinicalTrialsGOV: NCT01868997. A Multicenter, Double-Masked, Placebo-Controlled, Efficacy And Safety Study Of RV 001, An Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) By Intravenous (IV) Infusion In Patients Suffering From Active Thyroid Eye Disease (TED). [online]. Stand: 17.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Vergleichsintervention
[009]	NCT04040894	ClinicalTrialsGOV: NCT04040894. Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001). [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040894 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp
[010]	NCT04114825	ClinicalTrialsGOV: NCT04114825. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men With Biochemical Failure Following Curatively Intended Therapy For Localized Prostate Cancer (BRaVac). [online]. Stand: 28.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114825 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[011]	NCT03461211	ClinicalTrialsGOV: NCT03461211. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461211 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[012]	NCT03298867	ClinicalTrialsGOV: NCT03298867. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 11.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Vergleichsintervention
[013]	NCT06497101	ClinicalTrialsGOV: NCT06497101. Effectiveness of Temperament Based Therapy With Support (TBT-S): A Novel 5-day Treatment for Anorexia Nervosa. [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497101 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[014]	NCT05447754	ClinicalTrialsGOV: NCT05447754. Comparison of the Effects of Robotic Rehabilitation Versus Traditional Balance Training on Balance and Fear of Falling in Stroke Patients. [online]. Stand: 07.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05447754 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[015]	NCT05621967	ClinicalTrialsGOV: NCT05621967. Phonation Therapy to Improve Symptoms and Lung Physiology in Patients Referred for Pulmonary Rehabilitation. [online]. Stand: 23.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621967 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[016]	NCT06389578	ClinicalTrialsGOV: NCT06389578. A Phase 1b, Open-label, Multicenter Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Formulations of a Single Subcutaneous Dose of Teprotumumab Followed by Multiple Intravenous Doses of TEPEZZA in Participants With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 21.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389578 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention
[017]	NCT04176263	ClinicalTrialsGOV: NCT04176263. The Impact of Split-belt Treadmill Training to Modulate Freezing-related Gait Deficits and Freezing Episodes in Parkinson's Disease. [online]. Stand: 10.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176263 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[018]	NCT05858346	ClinicalTrialsGOV: NCT05858346. A Randomized Clinical Trial Comparing Transdiagnostic Behavior Therapy to Disorder-Specific Psychotherapy in the Recovery of Veterans With Social Anxiety Disorder and Comorbid PTSD Symptomatology. [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858346 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[019]	NCT07085117	ClinicalTrialsGOV: NCT07085117. Real World Use, Effectiveness and Safety of Teprotumumab Among Thyroid Eye Disease Patients Treated in China BOAO Pilot Zone: A Retrospective Cohort Study. [online]. Stand: 08.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07085117 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Studententyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[020]	NCT03979040	ClinicalTrialsGOV: NCT03979040. A Comparison of Group Transdiagnostic Behavior Therapy (G-TBT) to Disorder-Specific Group Psychotherapies in the Recovery of Veterans With PTSD, Major Depression and Related Conditions. [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979040 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[021]	NCT05002998	ClinicalTrialsGOV: NCT05002998. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients With Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab. [online]. Stand: 21.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002998 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[022]	NCT02956421	ClinicalTrialsGOV: NCT02956421. Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant With an Accelerated Regimen. [online]. Stand: 08.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956421 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[023]	NCT00796107	ClinicalTrialsGOV: NCT00796107. An Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Tumor Response of R1507 in Combination With Letrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer. [online]. Stand: 13.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00796107 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[024]	NCT00811993	ClinicalTrialsGOV: NCT00811993. Phase Ib Study To Evaluate The Safety Of Combining IGF-1R Antagonist R1507 With Multiple Standard Chemotherapy Drug Treatments In Patients With Advanced Malignancies. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00811993 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[025]	NCT00642941	ClinicalTrialsGOV: NCT00642941. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the Treatment of Participants With Recurrent or Refractory Ewing's Sarcoma, Osteosarcoma, Synovial Sarcoma, Rhabdomyosarcoma and Other Sarcomas. [online]. Stand: 03.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00642941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[026]	NCT00400361	ClinicalTrialsGOV: NCT00400361. A Dose-escalation Study of R1507 in Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00400361 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[027]	NCT00985374	ClinicalTrialsGOV: NCT00985374. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase Ib/II Study of the mTOR Inhibitor (RAD001) in Combination With the IGF-1R Antagonist (R1507) for the Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00985374 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[028]	NCT02657161	ClinicalTrialsGOV: NCT02657161. Phase I Study to Determine the Safety and Efficacy of a PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant. [online]. Stand: 15.01.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02657161 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[029]	NCT00923325	ClinicalTrialsGOV: NCT00923325. A Group Wide Biology and Banking Study for Phase II Study of R1507. [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00923325 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Intervention
[030]	NCT00882674	ClinicalTrialsGOV: NCT00882674. An Exploratory Study to Evaluate the Biological Activity of R1507, a Human Monoclonal Antibody Antagonist of the Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) in Women With Operable Breast Cancer. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00882674 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[031]	NCT00760929	ClinicalTrialsGOV: NCT00760929. A Randomized, Placebo Controlled Study to Determine the Effect of Two Dose Schedules of R1507 or Placebo, Both in Combination With Erlotinib (Tarceva®), on Progression-free Survival in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Disease Progression After First or Second Line Chemotherapy. [online]. Stand: 05.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00760929 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[032]	NCT06125912	ClinicalTrialsGOV: NCT06125912. A Comparative Split-Face Study of the Effects of a Retinol Alternative Cream on Improving Facial Skin Aging. [online]. Stand: 22.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125912 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[033]	NCT00560144	ClinicalTrialsGOV: NCT00560144. Multiple Ascending Dose (MAD) Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Pediatric Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 01.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00560144 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[034]	NCT06433271	ClinicalTrialsGOV: NCT06433271. Comparative Effectiveness of Transdiagnostic Behavior Therapy Vs TAU for Adjustment Disorder Following Traumatic Event Exposure. [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433271 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[035]	NCT01536509	ClinicalTrialsGOV: NCT01536509. Telehealth Enhancement of Adherence to Medication in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. [online]. Stand: 28.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01536509 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[036]	NCT03055832	ClinicalTrialsGOV: NCT03055832. Randomized Comparison Between iLux™ and LipiFlow® in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. [online]. Stand: 12.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055832 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[037]	NCT06444061	ClinicalTrialsGOV: NCT06444061. Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Balance Recovery Confidence Scale (BRCS) in Older Turkish Adults. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06444061 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[038]	NCT00773383	ClinicalTrialsGOV: NCT00773383. An Open-label Study to Determine the Effect of R1507 Plus Tarceva (Erlotinib) on Progression-free Survival in Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Clinical Benefit to Second or Third Line Tarceva Monotherapy. [online]. Stand: 24.06.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00773383 [Zugriff: 15.12.2025]. 2013	Patientenpopulation
[039]	NCT06275373	ClinicalTrialsGOV: NCT06275373. The Effect of Teprotumumab on Thyroid Eye Disease and Thyroid Dysfunction. [online]. Stand: 23.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06275373 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp
[040]	NCT07117370	ClinicalTrialsGOV: NCT07117370. Assessing the Feasibility of Coach Mpilo for Men With TB and HIV in Eastern Cape, South Africa. [online]. Stand: 12.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07117370 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[041]	NCT04293341	ClinicalTrialsGOV: NCT04293341. A Comparison of the Efficacy of Transdiagnostic Behavior Therapy and Disorder-specific Therapy in Veterans With PTSD, Anxiety, and Depression. [online]. Stand: 06.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04293341 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[042]	NCT03628911	ClinicalTrialsGOV: NCT03628911. Evaluation of the Ongoing Safety and Preliminary Efficacy of the Tetanizing Burst Therapy (TBT) System in Subjects Undergoing ICD Replacement Due to End-of-battery Life. [online]. Stand: 17.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628911 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[043]	NCT07142642	ClinicalTrialsGOV: NCT07142642. A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Single-dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Teprotumumab (AMG 632) Administered Intravenously in Healthy Chinese Participants. [online]. Stand: 22.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07142642 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[044]	NCT07231497	ClinicalTrialsGOV: NCT07231497. Cognitive Strategies in Early Psychosis 1. [online]. Stand: 08.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07231497 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[045]	NCT05412953	ClinicalTrialsGOV: NCT05412953. Tonation Breathing Technique, a Non-Pharmacogenic Method to Ease Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms - A Pilot Study. [online]. Stand: 03.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05412953 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[046]	NCT07263022	ClinicalTrialsGOV: NCT07263022. Cognitive Strategies in Early Psychosis 2. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07263022 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[047]	NCT03401515	ClinicalTrialsGOV: NCT03401515. Using Propranolol in Traumatic Brain Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial. [online]. Stand: 17.01.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401515 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[048]	NCT01947647	ClinicalTrialsGOV: NCT01947647. Transdiagnostic Psychotherapy for Veterans With Mood and Anxiety Disorders. [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01947647 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[049]	NCT06248619	ClinicalTrialsGOV: NCT06248619. A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Teprotumumab in Participants With Moderate-to-Severe Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 29.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248619 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Vergleichsintervention
[050]	NCT02877082	ClinicalTrialsGOV: NCT02877082. Phase II Trial of Low Toxicity GVHD Prevention and Enhanced Immune Recovery With Tacrolimus, Bortezomib and Thymoglobulin® TBT. [online]. Stand: 30.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877082 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[051]	NCT05654844	ClinicalTrialsGOV: NCT05654844. Comparison of Linear And Angular Measurements in Mandibular Symphyseal Region Using Lateral Cephalometric and Cone Beam CT Images. [online]. Stand: 16.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654844 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[052]	NCT04237948	ClinicalTrialsGOV: NCT04237948. tDCS Plus Physical Therapy for Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Randomized Sham-controlled Study With Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 23.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04237948 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[053]	NCT04222218	ClinicalTrialsGOV: NCT04222218. Cerebellar rTMS Theta Burst for Postural Instability in Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Cross-over Sham-controlled Study Using Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 22.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04222218 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[054]	NCT05986513	ClinicalTrialsGOV: NCT05986513. Investigating Brain Abnormalities in People With Knee Osteoarthritis Using MRI: a Nociceptive Pain Mechanism Based Assessment. [online]. Stand: 18.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986513 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[055]	NCT07265258	ClinicalTrialsGOV: NCT07265258. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Phase IV Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Teprotumumab N01 in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07265258 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Publikationstyp
[056]	NCT04752943	ClinicalTrialsGOV: NCT04752943. Tips By Text: Using Text Messages to Support Clinic Parents and Improve Child School Readiness Outcomes. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752943 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[057]	NCT03840668	ClinicalTrialsGOV: NCT03840668. Healthy Living Through Personalized Monitoring of Eyelid Care. [online]. Stand: 15.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03840668 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[058]	NCT07113262	ClinicalTrialsGOV: NCT07113262. A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IBI311 in Subjects With Inactive Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 17.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07113262 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[059]	NCT06226545	ClinicalTrialsGOV: NCT06226545. A Phase 2, Proof-of-Concept, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of LASN01 in Patients With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06226545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[060]	NCT02822482	ClinicalTrialsGOV: NCT02822482. Phase Ib/II Trial of Copanlisib, a Selective PI3K Inhibitor, in Combination With Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Harboring a PI3KCA Mutation/Amplification and/or a PTEN Loss. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02822482 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[061]	NCT06866548	ClinicalTrialsGOV: NCT06866548. Safety and Efficacy Evaluation of Anti IGF-1R Monoclonal Antibody Combined With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06866548 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[062]	NCT05947851	ClinicalTrialsGOV: NCT05947851. A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Nemtabrutinib (MK-1026) Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Following at Least 1 Prior Therapy (BELLWAVE-010). [online]. Stand: 14.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05947851 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[063]	NCT05345119	ClinicalTrialsGOV: NCT05345119. An Observational, Retrospective, Single-center, Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345119 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Studientyp
[064]	NCT07152340	ClinicalTrialsGOV: NCT07152340. The Safety and Efficacy of Sequential Hormone Therapy and IBI311 Therapy in Patients With Active Moderate to Severe TAO in the Initial Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152340 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[065]	NCT07152366	ClinicalTrialsGOV: NCT07152366. Efficacy and Safety of Sequential Hormone Therapy and Tetuzumab Therapy in Patients With Moderate to Severe TAO in the Active Stage After Glucocorticoid Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152366 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[066]	NCT04598815	ClinicalTrialsGOV: NCT04598815. A Phase II, Randomized, Superiority, Adaptive, Open-label, Single-center, Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598815 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[067]	NCT04428151	ClinicalTrialsGOV: NCT04428151. A Phase 2, Randomized, Open-label Three-arm Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care Chemotherapy and Lenvatinib Monotherapy in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) That Have Progressed After Platinum Therapy and Immunotherapy (PD-1/PD-L1 Inhibitors) (LEAP-009). [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04428151 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[068]	NCT06833073	ClinicalTrialsGOV: NCT06833073. A Phase 2 Open-label Randomized Study of V940 in Combination With BCG Versus BCG Monotherapy in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (INTERpath-011). [online]. Stand: 24.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833073 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[069]	NCT04811092	ClinicalTrialsGOV: NCT04811092. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients. [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811092 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[070]	NCT03449134	ClinicalTrialsGOV: NCT03449134. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants With Chronic Cough (PN027). [online]. Stand: 16.06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03449134 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[071]	NCT03833167	ClinicalTrialsGOV: NCT03833167. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants With High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). [online]. Stand: 22.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[072]	NCT03189719	ClinicalTrialsGOV: NCT03189719. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). [online]. Stand: 15.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[073]	NCT04700124	ClinicalTrialsGOV: NCT04700124. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). [online]. Stand: 26.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700124 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[074]	NCT06925737	ClinicalTrialsGOV: NCT06925737. A Phase 3, Open-label Study of Ifinatumab Deruxtecan Versus Docetaxel in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (IDEate-Prostate01). [online]. Stand: 11.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06925737 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
CTIS			
[075]	EUCT-2024-515090-96-00	CTIS: EUCT-2024-515090-96-00. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515090-96-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Vergleichsintervention
EU-CTR			
[076]	2020-005999-36	EU-CTR: 2020-005999-36. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durat(...). [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005999-36 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[077]	2017-002763-18	EU-CTR: 2017-002763-18. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease (OPTIC Trial). [online]. Stand: 22.02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002763-18 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Vergleichsintervention
[078]	2017-002713-58	EU-CTR: 2017-002713-58. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN.001) Treatment in Subjects with Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 13.08.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002713-58 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[079]	2014-000113-31	EU-CTR: 2014-000113-31. A randomized, double-masked, placebo-controlled, efficacy and safety study of RV 001, an insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) antagonist antibody (fully human), administered every 3 weeks(...). [online]. Stand: 14.07.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000113-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Vergleichsintervention
[080]	2016-001046-26	EU-CTR: 2016-001046-26. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase I Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Children and Adolescents with Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 30.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001046-26 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[081]	2008-004128-22	EU-CTR: 2008-004128-22. An exploratory study to evaluate the biological activity of R1507, a human monoclonal antibody, antagonist of the insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in women with operable breast cancer. [online]. Stand: 08.04.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004128-22 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[082]	2020-004705-31	EU-CTR: 2020-004705-31. Long-term follow-up study of immune response to vaccinations with RV001 in patients enrolled in RhoVac-001 study. [online]. Stand: 26.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004705-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[083]	2008-001736-12	EU-CTR: 2008-001736-12. A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva®), on progression-free survival in patients wit(...). [online]. Stand: 12.11.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[084]	2007-003940-30	EU-CTR: 2007-003940-30. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the treatment of patients with recurrent or refractory Ewing's sarcoma, osteosarc(...). [online]. Stand: 14.05.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003940-30 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[085]	2008-005806-38	EU-CTR: 2008-005806-38. A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability and effect on tumor response of the mTOR inhibitor (RAD001) in combination with the IGF-1R antagonist (R1507) in patients with a(...). [online]. Stand: 23.10.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005806-38 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[086]	2008-001762-85	EU-CTR: 2008-001762-85. An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis(...). [online]. Stand: 14.10.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[087]	2019-000951-14	EU-CTR: 2019-000951-14. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men with Biochemical Failure following Curatively Intended Therapy for Localized Prostate Cancer. [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000951-14 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

Teilpopulation A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04478994	ClinicalTrialsGOV: NCT04478994. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Explore Efficacy of TEPEZZA in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04478994 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[002]	NCT04029545	ClinicalTrialsGOV: NCT04029545. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled, Roll-over Retreatment Study of the Safety and Pain Associated With Injections of PN40082, RV001 With Topical Anesthetic or RV001 for Lip Augmentation. [online]. Stand: 20.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04029545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[003]	NCT06563856	ClinicalTrialsGOV: NCT06563856. A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects. [online]. Stand: 21.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563856 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[004]	NCT04583735	ClinicalTrialsGOV: NCT04583735. A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[005]	NCT03199872	ClinicalTrialsGOV: NCT03199872. A Phase I/II Study of RV001V, a RhoC Anticancer Vaccine, Against Metastasis From Solid Tumours. [online]. Stand: 09.06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03199872 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[006]	NCT02103283	ClinicalTrialsGOV: NCT02103283. Phase 1, Open-Label Safety and Pharmacodynamic Study of RV001, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients With Diabetic Macular Edema (DME). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02103283 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[007]	NCT06674941	ClinicalTrialsGOV: NCT06674941. A Phase 1, Open-label, Single-dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Teprotumumab (High-concentration Formulation) Subcutaneous Administration in Healthy Adult Non-Japanese and Japanese Volunteers. [online]. Stand: 05.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06674941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[008]	NCT01868997	ClinicalTrialsGOV: NCT01868997. A Multicenter, Double-Masked, Placebo-Controlled, Efficacy And Safety Study Of RV 001, An Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist Antibody (Fully Human), Administered Every 3 Weeks (q3W) By Intravenous (IV) Infusion In Patients Suffering From Active Thyroid Eye Disease (TED). [online]. Stand: 17.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868997 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[009]	NCT04040894	ClinicalTrialsGOV: NCT04040894. Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001). [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040894 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp
[010]	NCT04114825	ClinicalTrialsGOV: NCT04114825. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men With Biochemical Failure Following Curatively Intended Therapy For Localized Prostate Cancer (BRaVac). [online]. Stand: 28.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114825 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[011]	NCT03461211	ClinicalTrialsGOV: NCT03461211. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461211 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[012]	NCT03298867	ClinicalTrialsGOV: NCT03298867. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 11.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298867 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[013]	NCT06497101	ClinicalTrialsGOV: NCT06497101. Effectiveness of Temperament Based Therapy With Support (TBT-S): A Novel 5-day Treatment for Anorexia Nervosa. [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497101 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[014]	NCT05447754	ClinicalTrialsGOV: NCT05447754. Comparison of the Effects of Robotic Rehabilitation Versus Traditional Balance Training on Balance and Fear of Falling in Stroke Patients. [online]. Stand: 07.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05447754 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[015]	NCT05621967	ClinicalTrialsGOV: NCT05621967. Phonation Therapy to Improve Symptoms and Lung Physiology in Patients Referred for Pulmonary Rehabilitation. [online]. Stand: 23.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621967 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[016]	NCT06389578	ClinicalTrialsGOV: NCT06389578. A Phase 1b, Open-label, Multicenter Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Formulations of a Single Subcutaneous Dose of Teprotumumab Followed by Multiple Intravenous Doses of TEPEZZA in Participants With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 21.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389578 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention
[017]	NCT04176263	ClinicalTrialsGOV: NCT04176263. The Impact of Split-belt Treadmill Training to Modulate Freezing-related Gait Deficits and Freezing Episodes in Parkinson's Disease. [online]. Stand: 10.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176263 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[018]	NCT05858346	ClinicalTrialsGOV: NCT05858346. A Randomized Clinical Trial Comparing Transdiagnostic Behavior Therapy to Disorder-Specific Psychotherapy in the Recovery of Veterans With Social Anxiety Disorder and Comorbid PTSD Symptomatology. [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858346 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[019]	NCT07085117	ClinicalTrialsGOV: NCT07085117. Real World Use, Effectiveness and Safety of Teprotumumab Among Thyroid Eye Disease Patients Treated in China BOAO Pilot Zone: A Retrospective Cohort Study. [online]. Stand: 08.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07085117 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[020]	NCT03979040	ClinicalTrialsGOV: NCT03979040. A Comparison of Group Transdiagnostic Behavior Therapy (G-TBT) to Disorder-Specific Group Psychotherapies in the Recovery of Veterans With PTSD, Major Depression and Related Conditions. [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979040 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[021]	NCT05002998	ClinicalTrialsGOV: NCT05002998. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients With Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab. [online]. Stand: 21.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002998 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[022]	NCT02956421	ClinicalTrialsGOV: NCT02956421. Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant With an Accelerated Regimen. [online]. Stand: 08.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956421 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[023]	NCT00796107	ClinicalTrialsGOV: NCT00796107. An Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Tumor Response of R1507 in Combination With Letrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer. [online]. Stand: 13.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00796107 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[024]	NCT00811993	ClinicalTrialsGOV: NCT00811993. Phase Ib Study To Evaluate The Safety Of Combining IGF-1R Antagonist R1507 With Multiple Standard Chemotherapy Drug Treatments In Patients With Advanced Malignancies. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00811993 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[025]	NCT00642941	ClinicalTrialsGOV: NCT00642941. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the Treatment of Participants With Recurrent or Refractory Ewing's Sarcoma, Osteosarcoma, Synovial Sarcoma, Rhabdomyosarcoma and Other Sarcomas. [online]. Stand: 03.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00642941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[026]	NCT00400361	ClinicalTrialsGOV: NCT00400361. A Dose-escalation Study of R1507 in Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00400361 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[027]	NCT00985374	ClinicalTrialsGOV: NCT00985374. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase Ib/II Study of the mTOR Inhibitor (RAD001) in Combination With the IGF-1R Antagonist (R1507) for the Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00985374 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[028]	NCT02657161	ClinicalTrialsGOV: NCT02657161. Phase I Study to Determine the Safety and Efficacy of a PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant. [online]. Stand: 15.01.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02657161 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[029]	NCT00923325	ClinicalTrialsGOV: NCT00923325. A Group Wide Biology and Banking Study for Phase II Study of R1507. [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00923325 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Intervention
[030]	NCT00882674	ClinicalTrialsGOV: NCT00882674. An Exploratory Study to Evaluate the Biological Activity of R1507, a Human Monoclonal Antibody Antagonist of the Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) in Women With Operable Breast Cancer. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00882674 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[031]	NCT00760929	ClinicalTrialsGOV: NCT00760929. A Randomized, Placebo Controlled Study to Determine the Effect of Two Dose Schedules of R1507 or Placebo, Both in Combination With Erlotinib (Tarceva®), on Progression-free Survival in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Disease Progression After First or Second Line Chemotherapy. [online]. Stand: 05.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00760929 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[032]	NCT06125912	ClinicalTrialsGOV: NCT06125912. A Comparative Split-Face Study of the Effects of a Retinol Alternative Cream on Improving Facial Skin Aging. [online]. Stand: 22.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125912 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[033]	NCT00560144	ClinicalTrialsGOV: NCT00560144. Multiple Ascending Dose (MAD) Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Pediatric Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 01.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00560144 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[034]	NCT06433271	ClinicalTrialsGOV: NCT06433271. Comparative Effectiveness of Transdiagnostic Behavior Therapy Vs TAU for Adjustment Disorder Following Traumatic Event Exposure. [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433271 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[035]	NCT01536509	ClinicalTrialsGOV: NCT01536509. Telehealth Enhancement of Adherence to Medication in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. [online]. Stand: 28.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01536509 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[036]	NCT03055832	ClinicalTrialsGOV: NCT03055832. Randomized Comparison Between iLux™ and LipiFlow® in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. [online]. Stand: 12.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055832 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[037]	NCT06444061	ClinicalTrialsGOV: NCT06444061. Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Balance Recovery Confidence Scale (BRCS) in Older Turkish Adults. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06444061 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[038]	NCT00773383	ClinicalTrialsGOV: NCT00773383. An Open-label Study to Determine the Effect of R1507 Plus Tarceva (Erlotinib) on Progression-free Survival in Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Clinical Benefit to Second or Third Line Tarceva Monotherapy. [online]. Stand: 24.06.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00773383 [Zugriff: 15.12.2025]. 2013	Patientenpopulation
[039]	NCT06275373	ClinicalTrialsGOV: NCT06275373. The Effect of Teprotumumab on Thyroid Eye Disease and Thyroid Dysfunction. [online]. Stand: 23.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06275373 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Vergleichsintervention
[040]	NCT07117370	ClinicalTrialsGOV: NCT07117370. Assessing the Feasibility of Coach Mpilo for Men With TB and HIV in Eastern Cape, South Africa. [online]. Stand: 12.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07117370 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[041]	NCT04293341	ClinicalTrialsGOV: NCT04293341. A Comparison of the Efficacy of Transdiagnostic Behavior Therapy and Disorder-specific Therapy in Veterans With PTSD, Anxiety, and Depression. [online]. Stand: 06.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04293341 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[042]	NCT03628911	ClinicalTrialsGOV: NCT03628911. Evaluation of the Ongoing Safety and Preliminary Efficacy of the Tetanizing Burst Therapy (TBT) System in Subjects Undergoing ICD Replacement Due to End-of-battery Life. [online]. Stand: 17.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628911 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[043]	NCT07142642	ClinicalTrialsGOV: NCT07142642. A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Single-dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Teprotumumab (AMG 632) Administered Intravenously in Healthy Chinese Participants. [online]. Stand: 22.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07142642 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[044]	NCT07231497	ClinicalTrialsGOV: NCT07231497. Cognitive Strategies in Early Psychosis 1. [online]. Stand: 08.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07231497 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[045]	NCT05412953	ClinicalTrialsGOV: NCT05412953. Tonation Breathing Technique, a Non-Pharmacogenic Method to Ease Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms - A Pilot Study. [online]. Stand: 03.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05412953 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[046]	NCT07263022	ClinicalTrialsGOV: NCT07263022. Cognitive Strategies in Early Psychosis 2. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07263022 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[047]	NCT03401515	ClinicalTrialsGOV: NCT03401515. Using Propranolol in Traumatic Brain Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial. [online]. Stand: 17.01.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401515 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[048]	NCT01947647	ClinicalTrialsGOV: NCT01947647. Transdiagnostic Psychotherapy for Veterans With Mood and Anxiety Disorders. [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01947647 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[049]	NCT06248619	ClinicalTrialsGOV: NCT06248619. A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Teprotumumab in Participants With Moderate-to-Severe Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 29.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248619 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Vergleichsintervention
[050]	NCT02877082	ClinicalTrialsGOV: NCT02877082. Phase II Trial of Low Toxicity GVHD Prevention and Enhanced Immune Recovery With Tacrolimus, Bortezomib and Thymoglobulin® TBT. [online]. Stand: 30.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877082 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[051]	NCT05654844	ClinicalTrialsGOV: NCT05654844. Comparison of Linear And Angular Measurements in Mandibular Symphyseal Region Using Lateral Cephalometric and Cone Beam CT Images. [online]. Stand: 16.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654844 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[052]	NCT04237948	ClinicalTrialsGOV: NCT04237948. tDCS Plus Physical Therapy for Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Randomized Sham-controlled Study With Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 23.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04237948 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[053]	NCT04222218	ClinicalTrialsGOV: NCT04222218. Cerebellar rTMS Theta Burst for Postural Instability in Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Cross-over Sham-controlled Study Using Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 22.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04222218 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[054]	NCT05986513	ClinicalTrialsGOV: NCT05986513. Investigating Brain Abnormalities in People With Knee Osteoarthritis Using MRI: a Nociceptive Pain Mechanism Based Assessment. [online]. Stand: 18.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986513 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[055]	NCT07265258	ClinicalTrialsGOV: NCT07265258. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Phase IV Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Teprotumumab N01 in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07265258 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[056]	NCT04752943	ClinicalTrialsGOV: NCT04752943. Tips By Text: Using Text Messages to Support Clinic Parents and Improve Child School Readiness Outcomes. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752943 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[057]	NCT03840668	ClinicalTrialsGOV: NCT03840668. Healthy Living Through Personalized Monitoring of Eyelid Care. [online]. Stand: 15.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03840668 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[058]	NCT07113262	ClinicalTrialsGOV: NCT07113262. A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IBI311 in Subjects With Inactive Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 17.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07113262 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[059]	NCT06226545	ClinicalTrialsGOV: NCT06226545. A Phase 2, Proof-of-Concept, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of LASN01 in Patients With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06226545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[060]	NCT02822482	ClinicalTrialsGOV: NCT02822482. Phase Ib/II Trial of Copanlisib, a Selective PI3K Inhibitor, in Combination With Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Harboring a PI3KCA Mutation/Amplification and/or a PTEN Loss. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02822482 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[061]	NCT06866548	ClinicalTrialsGOV: NCT06866548. Safety and Efficacy Evaluation of Anti IGF-1R Monoclonal Antibody Combined With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06866548 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[062]	NCT05947851	ClinicalTrialsGOV: NCT05947851. A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Nemtabrutinib (MK-1026) Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Following at Least 1 Prior Therapy (BELLWAVE-010). [online]. Stand: 14.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05947851 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[063]	NCT05345119	ClinicalTrialsGOV: NCT05345119. An Observational, Retrospective, Single-center, Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345119 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Intervention
[064]	NCT07152340	ClinicalTrialsGOV: NCT07152340. The Safety and Efficacy of Sequential Hormone Therapy and IBI311 Therapy in Patients With Active Moderate to Severe TAO in the Initial Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152340 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[065]	NCT07152366	ClinicalTrialsGOV: NCT07152366. Efficacy and Safety of Sequential Hormone Therapy and Tetuzumab Therapy in Patients With Moderate to Severe TAO in the Active Stage After Glucocorticoid Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152366 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[066]	NCT04598815	ClinicalTrialsGOV: NCT04598815. A Phase II, Randomized, Superiority, Adaptive, Open-label, Single-center, Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598815 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[067]	NCT04428151	ClinicalTrialsGOV: NCT04428151. A Phase 2, Randomized, Open-label Three-arm Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care Chemotherapy and Lenvatinib Monotherapy in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) That Have Progressed After Platinum Therapy and Immunotherapy (PD-1/PD-L1 Inhibitors) (LEAP-009). [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04428151 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[068]	NCT06833073	ClinicalTrialsGOV: NCT06833073. A Phase 2 Open-label Randomized Study of V940 in Combination With BCG Versus BCG Monotherapy in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (INTerpath-011). [online]. Stand: 24.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833073 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[069]	NCT04811092	ClinicalTrialsGOV: NCT04811092. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients. [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811092 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[070]	NCT03449134	ClinicalTrialsGOV: NCT03449134. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants With Chronic Cough (PN027). [online]. Stand: 16.06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03449134 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[071]	NCT03833167	ClinicalTrialsGOV: NCT03833167. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants With High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). [online]. Stand: 22.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[072]	NCT03189719	ClinicalTrialsGOV: NCT03189719. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). [online]. Stand: 15.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[073]	NCT04700124	ClinicalTrialsGOV: NCT04700124. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). [online]. Stand: 26.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700124 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[074]	NCT06925737	ClinicalTrialsGOV: NCT06925737. A Phase 3, Open-label Study of Ifinatamab Deruxtecan Versus Docetaxel in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (IDEate-Prostate01). [online]. Stand: 11.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06925737 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
CTIS			
[075]	EUCT-2024-515090-96-00	CTIS: EUCT-2024-515090-96-00. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515090-96-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Vergleichsintervention
EU-CTR			
[076]	2020-005999-36	EU-CTR: 2020-005999-36. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durat(...). [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005999-36 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[077]	2017-002763-18	EU-CTR: 2017-002763-18. A Phase 3, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects with Active Thyroid Eye Disease (OPTIC Trial). [online]. Stand: 22.02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002763-18 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[078]	2017-002713-58	EU-CTR: 2017-002713-58. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN.001) Treatment in Subjects with Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 13.08.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002713-58 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Studientyp

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[079]	2014-000113-31	EU-CTR: 2014-000113-31. A randomized, double-masked, placebo-controlled, efficacy and safety study of RV 001, an insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) antagonist antibody (fully human), administered every 3 weeks(...). [online]. Stand: 14.07.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000113-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[080]	2016-001046-26	EU-CTR: 2016-001046-26. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase I Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Children and Adolescents with Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 30.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001046-26 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[081]	2008-004128-22	EU-CTR: 2008-004128-22. An exploratory study to evaluate the biological activity of R1507, a human monoclonal antibody, antagonist of the insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in women with operable breast cancer. [online]. Stand: 08.04.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004128-22 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[082]	2020-004705-31	EU-CTR: 2020-004705-31. Long-term follow-up study of immune response to vaccinations with RV001 in patients enrolled in RhoVac-001 study. [online]. Stand: 26.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004705-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[083]	2008-001736-12	EU-CTR: 2008-001736-12. A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva®), on progression-free survival in patients wit(...). [online]. Stand: 12.11.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[084]	2007-003940-30	EU-CTR: 2007-003940-30. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the treatment of patients with recurrent or refractory Ewing's sarcoma, osteosarc(...). [online]. Stand: 14.05.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003940-30 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[085]	2008-005806-38	EU-CTR: 2008-005806-38. A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability and effect on tumor response of the mTOR inhibitor (RAD001) in combination with the IGF-1R antagonist (R1507) in patients with a(...). [online]. Stand: 23.10.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005806-38 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[086]	2008-001762-85	EU-CTR: 2008-001762-85. An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis(...). [online]. Stand: 14.10.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[087]	2019-000951-14	EU-CTR: 2019-000951-14. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men with Biochemical Failure following Curatively Intended Therapy for Localized Prostate Cancer. [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000951-14 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Teilpopulation A1 zu bewertendes Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT04478994	ClinicalTrialsGOV: NCT04478994. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Explore Efficacy of TEPEZZA in Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04478994 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[002]	NCT04029545	ClinicalTrialsGOV: NCT04029545. A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled, Roll-over Retreatment Study of the Safety and Pain Associated With Injections of PN40082, RV001 With Topical Anesthetic or RV001 for Lip Augmentation. [online]. Stand: 20.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04029545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[003]	NCT06563856	ClinicalTrialsGOV: NCT06563856. A Phase 1, Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of TEPEZZA Subcutaneous Administration in Healthy Adult Subjects. [online]. Stand: 21.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563856 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[004]	NCT04583735	ClinicalTrialsGOV: NCT04583735. A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients With Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04583735 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[005]	NCT03199872	ClinicalTrialsGOV: NCT03199872. A Phase I/II Study of RV001V, a RhoC Anticancer Vaccine, Against Metastasis From Solid Tumours. [online]. Stand: 09.06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03199872 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[006]	NCT02103283	ClinicalTrialsGOV: NCT02103283. Phase 1, Open-Label Safety and Pharmacodynamic Study of RV001, an Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor (IGF-1R) Antagonist, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients With Diabetic Macular Edema (DME). [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02103283 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[007]	NCT06674941	ClinicalTrialsGOV: NCT06674941. A Phase 1, Open-label, Single-dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Teprotumumab (High-concentration Formulation) Subcutaneous Administration in Healthy Adult Non-Japanese and Japanese Volunteers. [online]. Stand: 05.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06674941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[008]	NCT04040894	ClinicalTrialsGOV: NCT04040894. Phase 3b, Multicenter, Open-label, Single-Arm Expanded Access Protocol of TEPROTUMUMAB (HZN-001). [online]. Stand: 20.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04040894 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp
[009]	NCT04114825	ClinicalTrialsGOV: NCT04114825. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men With Biochemical Failure Following Curatively Intended Therapy For Localized Prostate Cancer (BRaVac). [online]. Stand: 28.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04114825 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[010]	NCT03461211	ClinicalTrialsGOV: NCT03461211. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN-001) Treatment in Subjects With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03461211 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp
[011]	NCT06497101	ClinicalTrialsGOV: NCT06497101. Effectiveness of Temperament Based Therapy With Support (TBT-S): A Novel 5-day Treatment for Anorexia Nervosa. [online]. Stand: 25.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497101 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[012]	NCT05447754	ClinicalTrialsGOV: NCT05447754. Comparison of the Effects of Robotic Rehabilitation Versus Traditional Balance Training on Balance and Fear of Falling in Stroke Patients. [online]. Stand: 07.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05447754 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[013]	NCT05621967	ClinicalTrialsGOV: NCT05621967. Phonation Therapy to Improve Symptoms and Lung Physiology in Patients Referred for Pulmonary Rehabilitation. [online]. Stand: 23.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621967 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[014]	NCT06389578	ClinicalTrialsGOV: NCT06389578. A Phase 1b, Open-label, Multicenter Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Formulations of a Single Subcutaneous Dose of Teprotumumab Followed by Multiple Intravenous Doses of TEPEZZA in Participants With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 21.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06389578 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention
[015]	NCT04176263	ClinicalTrialsGOV: NCT04176263. The Impact of Split-belt Treadmill Training to Modulate Freezing-related Gait Deficits and Freezing Episodes in Parkinson's Disease. [online]. Stand: 10.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176263 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[016]	NCT05858346	ClinicalTrialsGOV: NCT05858346. A Randomized Clinical Trial Comparing Transdiagnostic Behavior Therapy to Disorder-Specific Psychotherapy in the Recovery of Veterans With Social Anxiety Disorder and Comorbid PTSD Symptomatology. [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05858346 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[017]	NCT07085117	ClinicalTrialsGOV: NCT07085117. Real World Use, Effectiveness and Safety of Teprotumumab Among Thyroid Eye Disease Patients Treated in China BOAO Pilot Zone: A Retrospective Cohort Study. [online]. Stand: 08.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07085117 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Studientyp
[018]	NCT03979040	ClinicalTrialsGOV: NCT03979040. A Comparison of Group Transdiagnostic Behavior Therapy (G-TBT) to Disorder-Specific Group Psychotherapies in the Recovery of Veterans With PTSD, Major Depression and Related Conditions. [online]. Stand: 03.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03979040 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[019]	NCT05002998	ClinicalTrialsGOV: NCT05002998. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients With Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab. [online]. Stand: 21.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05002998 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[020]	NCT02956421	ClinicalTrialsGOV: NCT02956421. Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant With an Accelerated Regimen. [online]. Stand: 08.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02956421 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[021]	NCT00796107	ClinicalTrialsGOV: NCT00796107. An Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Tumor Response of R1507 in Combination With Letrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer. [online]. Stand: 13.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00796107 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[022]	NCT00811993	ClinicalTrialsGOV: NCT00811993. Phase Ib Study To Evaluate The Safety Of Combining IGF-1R Antagonist R1507 With Multiple Standard Chemotherapy Drug Treatments In Patients With Advanced Malignancies. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00811993 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[023]	NCT00642941	ClinicalTrialsGOV: NCT00642941. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the Treatment of Participants With Recurrent or Refractory Ewing's Sarcoma, Osteosarcoma, Synovial Sarcoma, Rhabdomyosarcoma and Other Sarcomas. [online]. Stand: 03.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00642941 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[024]	NCT00400361	ClinicalTrialsGOV: NCT00400361. A Dose-escalation Study of R1507 in Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00400361 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[025]	NCT00985374	ClinicalTrialsGOV: NCT00985374. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase Ib/II Study of the mTOR Inhibitor (RAD001) in Combination With the IGF-1R Antagonist (R1507) for the Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00985374 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[026]	NCT02657161	ClinicalTrialsGOV: NCT02657161. Phase I Study to Determine the Safety and Efficacy of a PIKA Rabies Vaccine Containing the PIKA Adjuvant. [online]. Stand: 15.01.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02657161 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[027]	NCT00923325	ClinicalTrialsGOV: NCT00923325. A Group Wide Biology and Banking Study for Phase II Study of R1507. [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00923325 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[028]	NCT00882674	ClinicalTrialsGOV: NCT00882674. An Exploratory Study to Evaluate the Biological Activity of R1507, a Human Monoclonal Antibody Antagonist of the Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) in Women With Operable Breast Cancer. [online]. Stand: 02.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00882674 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[029]	NCT00760929	ClinicalTrialsGOV: NCT00760929. A Randomized, Placebo Controlled Study to Determine the Effect of Two Dose Schedules of R1507 or Placebo, Both in Combination With Erlotinib (Tarceva®), on Progression-free Survival in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Disease Progression After First or Second Line Chemotherapy. [online]. Stand: 05.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00760929 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[030]	NCT06125912	ClinicalTrialsGOV: NCT06125912. A Comparative Split-Face Study of the Effects of a Retinol Alternative Cream on Improving Facial Skin Aging. [online]. Stand: 22.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125912 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[031]	NCT00560144	ClinicalTrialsGOV: NCT00560144. Multiple Ascending Dose (MAD) Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Pediatric Patients With Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 01.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00560144 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Patientenpopulation
[032]	NCT06433271	ClinicalTrialsGOV: NCT06433271. Comparative Effectiveness of Transdiagnostic Behavior Therapy Vs TAU for Adjustment Disorder Following Traumatic Event Exposure. [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06433271 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[033]	NCT01536509	ClinicalTrialsGOV: NCT01536509. Telehealth Enhancement of Adherence to Medication in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. [online]. Stand: 28.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01536509 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[034]	NCT03055832	ClinicalTrialsGOV: NCT03055832. Randomized Comparison Between iLux™ and LipiFlow® in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. [online]. Stand: 12.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055832 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[035]	NCT06444061	ClinicalTrialsGOV: NCT06444061. Cultural Adaptation and Psychometric Validation of the Balance Recovery Confidence Scale (BRCS) in Older Turkish Adults. [online]. Stand: 25.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06444061 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[036]	NCT00773383	ClinicalTrialsGOV: NCT00773383. An Open-label Study to Determine the Effect of R1507 Plus Tarceva (Erlotinib) on Progression-free Survival in Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Progressive Disease After Clinical Benefit to Second or Third Line Tarceva Monotherapy. [online]. Stand: 24.06.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00773383 [Zugriff: 15.12.2025]. 2013	Patientenpopulation
[037]	NCT06275373	ClinicalTrialsGOV: NCT06275373. The Effect of Teprotumumab on Thyroid Eye Disease and Thyroid Dysfunction. [online]. Stand: 23.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06275373 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Studientyp
[038]	NCT07117370	ClinicalTrialsGOV: NCT07117370. Assessing the Feasibility of Coach Mpilo for Men With TB and HIV in Eastern Cape, South Africa. [online]. Stand: 12.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07117370 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[039]	NCT04293341	ClinicalTrialsGOV: NCT04293341. A Comparison of the Efficacy of Transdiagnostic Behavior Therapy and Disorder-specific Therapy in Veterans With PTSD, Anxiety, and Depression. [online]. Stand: 06.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04293341 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[040]	NCT03628911	ClinicalTrialsGOV: NCT03628911. Evaluation of the Ongoing Safety and Preliminary Efficacy of the Tetanizing Burst Therapy (TBT) System in Subjects Undergoing ICD Replacement Due to End-of-battery Life. [online]. Stand: 17.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628911 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[041]	NCT07142642	ClinicalTrialsGOV: NCT07142642. A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Single-dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Teprotumumab (AMG 632) Administered Intravenously in Healthy Chinese Participants. [online]. Stand: 22.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07142642 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[042]	NCT07231497	ClinicalTrialsGOV: NCT07231497. Cognitive Strategies in Early Psychosis 1. [online]. Stand: 08.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07231497 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[043]	NCT05412953	ClinicalTrialsGOV: NCT05412953. Tonation Breathing Technique, a Non-Pharmacogenic Method to Ease Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms - A Pilot Study. [online]. Stand: 03.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05412953 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[044]	NCT07263022	ClinicalTrialsGOV: NCT07263022. Cognitive Strategies in Early Psychosis 2. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07263022 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[045]	NCT03401515	ClinicalTrialsGOV: NCT03401515. Using Propranolol in Traumatic Brain Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial Injury to Reduce Sympathetic Storm Phenomenon: A Prospective Randomized Clinical Trial. [online]. Stand: 17.01.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03401515 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[046]	NCT01947647	ClinicalTrialsGOV: NCT01947647. Transdiagnostic Psychotherapy for Veterans With Mood and Anxiety Disorders. [online]. Stand: 28.08.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01947647 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation
[047]	NCT06248619	ClinicalTrialsGOV: NCT06248619. A Phase 3, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Subcutaneous Teprotumumab in Participants With Moderate-to-Severe Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 29.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06248619 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Keine Ergebnisse
[048]	NCT02877082	ClinicalTrialsGOV: NCT02877082. Phase II Trial of Low Toxicity GVHD Prevention and Enhanced Immune Recovery With Tacrolimus, Bortezomib and Thymoglobulin® TBT. [online]. Stand: 30.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877082 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Patientenpopulation
[049]	NCT05654844	ClinicalTrialsGOV: NCT05654844. Comparison of Linear And Angular Measurements in Mandibular Symphyseal Region Using Lateral Cephalometric and Cone Beam CT Images. [online]. Stand: 16.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05654844 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Patientenpopulation
[050]	NCT04237948	ClinicalTrialsGOV: NCT04237948. tDCS Plus Physical Therapy for Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Randomized Sham-controlled Study With Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 23.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04237948 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[051]	NCT04222218	ClinicalTrialsGOV: NCT04222218. Cerebellar rTMS Theta Burst for Postural Instability in Progressive Supranuclear Palsy: a Double Blind Cross-over Sham-controlled Study Using Wearing Sensors Technology. [online]. Stand: 22.01.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04222218 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Patientenpopulation
[052]	NCT05986513	ClinicalTrialsGOV: NCT05986513. Investigating Brain Abnormalities in People With Knee Osteoarthritis Using MRI: a Nociceptive Pain Mechanism Based Assessment. [online]. Stand: 18.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05986513 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[053]	NCT07265258	ClinicalTrialsGOV: NCT07265258. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Phase IV Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Teprotumumab N01 in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07265258 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Vergleichsintervention
[054]	NCT04752943	ClinicalTrialsGOV: NCT04752943. Tips By Text: Using Text Messages to Support Clinic Parents and Improve Child School Readiness Outcomes. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04752943 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[055]	NCT03840668	ClinicalTrialsGOV: NCT03840668. Healthy Living Through Personalized Monitoring of Eyelid Care. [online]. Stand: 15.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03840668 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[056]	NCT07113262	ClinicalTrialsGOV: NCT07113262. A Multicenter, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of IBI311 in Subjects With Inactive Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 17.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07113262 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[057]	NCT06226545	ClinicalTrialsGOV: NCT06226545. A Phase 2, Proof-of-Concept, Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of LASN01 in Patients With Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 06.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06226545 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[058]	NCT02822482	ClinicalTrialsGOV: NCT02822482. Phase Ib/II Trial of Copanlisib, a Selective PI3K Inhibitor, in Combination With Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Harboring a PI3KCA Mutation/Amplification and/or a PTEN Loss. [online]. Stand: 29.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02822482 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[059]	NCT06866548	ClinicalTrialsGOV: NCT06866548. Safety and Efficacy Evaluation of Anti IGF-1R Monoclonal Antibody Combined With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06866548 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[060]	NCT05947851	ClinicalTrialsGOV: NCT05947851. A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Nemtabrutinib (MK-1026) Plus Venetoclax Versus Venetoclax Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Following at Least 1 Prior Therapy (BELLWAVE-010). [online]. Stand: 14.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05947851 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[061]	NCT05345119	ClinicalTrialsGOV: NCT05345119. An Observational, Retrospective, Single-center, Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345119 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Studientyp
[062]	NCT07152340	ClinicalTrialsGOV: NCT07152340. The Safety and Efficacy of Sequential Hormone Therapy and IBI311 Therapy in Patients With Active Moderate to Severe TAO in the Initial Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152340 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[063]	NCT07152366	ClinicalTrialsGOV: NCT07152366. Efficacy and Safety of Sequential Hormone Therapy and Tetuzumab Therapy in Patients With Moderate to Severe TAO in the Active Stage After Glucocorticoid Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152366 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[064]	NCT04598815	ClinicalTrialsGOV: NCT04598815. A Phase II, Randomized, Superiority, Adaptive, Open-label, Single-center, Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598815 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention
[065]	NCT04428151	ClinicalTrialsGOV: NCT04428151. A Phase 2, Randomized, Open-label Three-arm Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard of Care Chemotherapy and Lenvatinib Monotherapy in Participants With Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC) That Have Progressed After Platinum Therapy and Immunotherapy (PD-1/PD-L1 Inhibitors) (LEAP-009). [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04428151 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[066]	NCT06833073	ClinicalTrialsGOV: NCT06833073. A Phase 2 Open-label Randomized Study of V940 in Combination With BCG Versus BCG Monotherapy in Participants With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (INTerpath-011). [online]. Stand: 24.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06833073 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[067]	NCT04811092	ClinicalTrialsGOV: NCT04811092. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Sotatercept When Added to Background Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Therapy in Newly Diagnosed Intermediate- and High-risk PAH Patients. [online]. Stand: 13.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811092 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[068]	NCT03449134	ClinicalTrialsGOV: NCT03449134. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants With Chronic Cough (PN027). [online]. Stand: 16.06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03449134 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Patientenpopulation
[069]	NCT03833167	ClinicalTrialsGOV: NCT03833167. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants With High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). [online]. Stand: 22.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
[070]	NCT03189719	ClinicalTrialsGOV: NCT03189719. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil Versus Placebo in Combination With Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects With Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). [online]. Stand: 15.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Patientenpopulation
[071]	NCT04700124	ClinicalTrialsGOV: NCT04700124. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304). [online]. Stand: 26.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700124 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[072]	NCT06925737	ClinicalTrialsGOV: NCT06925737. A Phase 3, Open-label Study of Ifinatumab Deruxtecan Versus Docetaxel in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (IDEate-Prostate01). [online]. Stand: 11.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06925737 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Patientenpopulation
CTIS			
[073]	EUCT-2024-515090-96-00	CTIS: EUCT-2024-515090-96-00. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515090-96-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Vergleichsintervention
EU-CTR			
[074]	2020-005999-36	EU-CTR: 2020-005999-36. A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durat(...). [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005999-36 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[075]	2017-002713-58	EU-CTR: 2017-002713-58. Multicenter, Safety and Efficacy, Open-Label Extension Study Evaluating Teprotumumab (HZN.001) Treatment in Subjects with Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 13.08.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002713-58 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Studientyp
[076]	2016-001046-26	EU-CTR: 2016-001046-26. Multiple Ascending Dose (MAD) Phase I Study of the IGF-1R Antagonist R1507 Administered as an Intravenous Infusion in Children and Adolescents with Advanced Solid Tumors. [online]. Stand: 30.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001046-26 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[077]	2008-004128-22	EU-CTR: 2008-004128-22. An exploratory study to evaluate the biological activity of R1507, a human monoclonal antibody, antagonist of the insulin-like growth factor receptor (IGF-1R) in women with operable breast cancer. [online]. Stand: 08.04.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004128-22 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[078]	2020-004705-31	EU-CTR: 2020-004705-31. Long-term follow-up study of immune response to vaccinations with RV001 in patients enrolled in RhoVac-001 study. [online]. Stand: 26.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004705-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR (Fortsetzung)			
[079]	2008-001736-12	EU-CTR: 2008-001736-12. A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva®), on progression-free survival in patients wit(...). [online]. Stand: 12.11.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[080]	2007-003940-30	EU-CTR: 2007-003940-30. A Phase II Trial of R1507, a Recombinant Human Monoclonal Antibody to the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor for the treatment of patients with recurrent or refractory Ewing's sarcoma, osteosarc(...). [online]. Stand: 14.05.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003940-30 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[081]	2008-005806-38	EU-CTR: 2008-005806-38. A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability and effect on tumor response of the mTOR inhibitor (RAD001) in combination with the IGF-1R antagonist (R1507) in patients with a(...). [online]. Stand: 23.10.2009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005806-38 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[082]	2008-001762-85	EU-CTR: 2008-001762-85. An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis(...). [online]. Stand: 14.10.2008. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[083]	2019-000951-14	EU-CTR: 2019-000951-14. A Phase 2, Double-Blind, Placebo Controlled Study of RV001V in Men with Biochemical Failure following Curatively Intended Therapy for Localized Prostate Cancer. [online]. Stand: 26.08.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000951-14 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

Teilpopulation A1 ZVT

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
[001]	NCT05532072	ClinicalTrialsGOV: NCT05532072. Efficacy and Safety Evaluation of Rapamycin Combined With Methylprednisolone in the Treatment of Hyperthyroidism Exophthalmos: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial. [online]. Stand: 08.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05532072 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[002]	NCT03948191	ClinicalTrialsGOV: NCT03948191. A Double-masked, Methylprednisolone-control, Efficacy and Safety Study of 99Tc-MDP for Thyroid Associated Ophthalmopathy. [online]. Stand: 15.05.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03948191 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Intervention
[003]	NCT03107078	ClinicalTrialsGOV: NCT03107078. Using A Novel Classification System in Intravenous Glucocorticoids Therapy of TAO: A Multi-central, Randomized, Open, Superior Trial. [online]. Stand: 18.04.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03107078 [Zugriff: 15.12.2025]. 2017	Intervention
[004]	NCT00595335	ClinicalTrialsGOV: NCT00595335. Phase 2/3 Study of Rituximab for Graves' Ophthalmopathy. [online]. Stand: 01.01.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00595335 [Zugriff: 15.12.2025]. 2016	Intervention
[005]	NCT03122847	ClinicalTrialsGOV: NCT03122847. The Effect of 4.5 Gram Methylprednisolone Administered Once Weekly for 12 Weeks on Bone Metabolism in Graves' Ophthalmopathy. [online]. Stand: 19.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03122847 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[006]	NCT06693856	ClinicalTrialsGOV: NCT06693856. A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Study on the Efficacy and Safety of Different Methylprednisolone Pulse Therapy Regimens for the Treatment of Graves' Ophthalmopathy. [online]. Stand: 22.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06693856 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[007]	NCT02378298	ClinicalTrialsGOV: NCT02378298. Rituximab (RTX) Therapy in Steroid Resistant Patients or Patients Relapsing After Intravenous Steroids With Active TAO. [online]. Stand: 26.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02378298 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[008]	NCT05793359	ClinicalTrialsGOV: NCT05793359. Comparison of the Efficacy of Two Different Glucocorticoid Regimens for Treatment of Active Moderate-to-severe Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 31.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05793359 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention
[009]	NCT06510114	ClinicalTrialsGOV: NCT06510114. Comparison of Two Intravenous Methylprednisolone Protocols in Patients With Graves Orbitopathy: a Randomized Clinical Trial. [online]. Stand: 19.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06510114 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[010]	NCT00348413	ClinicalTrialsGOV: NCT00348413. Comparison of Efficacy and Safety of Intravenous Pulsed Methylprednisolone and Oral Methotrexate Versus Intravenous Pulsed Methylprednisolone and Oral Placebo in the Treatment of Active Moderate and Severe Thyroid Eye Disease - a Prospective, Randomized, Double-blind, Parallel, Controlled Multidisciplinary Clinical Trial and Imaging Study. [online]. Stand: 12.05.2010. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00348413 [Zugriff: 15.12.2025]. 2010	Intervention
[011]	NCT04776993	ClinicalTrialsGOV: NCT04776993. A Phase III, Randomized, Controlled, Open Label, no Profit, Single-center Intervention Study to Compare the Effect of a Conservative (Antithyroid Drugs) and an Ablative Approach (Radioiodine or Total Thyroidectomy) for the Treatment of Hyperthyroidism in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO) Treated With Intravenous Glucocorticoids (ABLAGO Study). [online]. Stand: 17.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776993 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention
[012]	NCT04936854	ClinicalTrialsGOV: NCT04936854. Prospective Comparison of Sirolimus Against Corticosteroids in Treatment of Patients With Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 22.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04936854 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[013]	NCT04876534	ClinicalTrialsGOV: NCT04876534. Multicenter, Randomized, Observer-blind, Controlled Study of the Anti-IL-6 Receptor Antibody Tocilizumab (TCZ) or Methylprednisolone (MP) Treatment in Patients With Active Moderate-severe Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 04.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876534 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Intervention
[014]	NCT03098225	ClinicalTrialsGOV: NCT03098225. A Phase IV, Randomized, Multi-center Clinical Trial to Compare the Efficacy of Orbital Radiotherapy in Association With Intravenous Glucocorticoids vs Intravenous Glucocorticoids Alone for Moderately Severe and Active Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03098225 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention
[015]	NCT05049603	ClinicalTrialsGOV: NCT05049603. Phase III, Double-blinded, Multicenter, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effects of Atorvastatin on Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO) Treated With Intravenous Glucocorticoids: the STAGO-2 Study. [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05049603 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[016]	NCT05199103	ClinicalTrialsGOV: NCT05199103. Single-centre, Safety and Efficacy, Open-label Study Evaluating Antithymocyte Globulin Treatment in Subjects With Graves Orbitopathy. [online]. Stand: 20.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05199103 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Intervention
[017]	NCT05345119	ClinicalTrialsGOV: NCT05345119. An Observational, Retrospective, Single-center, Clinical Study to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05345119 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Intervention
[018]	NCT02422368	ClinicalTrialsGOV: NCT02422368. The Effect of a New Antioxidant Combination (ASTED) on Moderate to Severe Thyroid Eye Disease, a Double Blind Placebo Controlled Randomized Clinical Trial. [online]. Stand: 10.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02422368 [Zugriff: 15.12.2025]. 2022	Intervention
[019]	NCT03110848	ClinicalTrialsGOV: NCT03110848. A Phase II, Open-labeled, Ophthalmological External Investigator-blinded, Single-center, Randomized, Superiority, Non Profit, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effects of Atorvastatin on Graves' Orbitopathy (GO) in Hypercholesterolemic Patients With Moderate-to-severe and Active GO Subjected to Intravenous Glucocorticoid Therapy: the STAGO Study. [online]. Stand: 13.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03110848 [Zugriff: 15.12.2025]. 2021	Intervention
[020]	NCT01969019	ClinicalTrialsGOV: NCT01969019. A Randomized Trial of Intravenous Pulse Versus Sequential Steroid Therapy for Patients With Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 24.10.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01969019 [Zugriff: 15.12.2025]. 2013	Intervention
[021]	NCT07265258	ClinicalTrialsGOV: NCT07265258. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Phase IV Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Teprotumumab N01 in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 04.12.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07265258 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Vergleichsintervention
[022]	NCT06392906	ClinicalTrialsGOV: NCT06392906. Orbital Radiotherapy in Grave's Ophthalmopathy 1 Week vs 2 Weeks: A Phase II Randomized Controlled Trial (OraGO-1 Trial). [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06392906 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention
[023]	NCT01579539	ClinicalTrialsGOV: NCT01579539. The Effect of Intravenous Glucocorticoids on the Tearfilm in Eyes With Thyroid-associated Ophthalmopathy. [online]. Stand: 20.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01579539 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[024]	NCT01114503	ClinicalTrialsGOV: NCT01114503. A Randomised, Comparator Controlled, Two Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of Multiple Doses of Otelixizumab in Patients With Thyroid Orbitopathy. [online]. Stand: 30.10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01114503 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Intervention
[025]	NCT02339142	ClinicalTrialsGOV: NCT02339142. Combined Radiotherapy and Intravenous Steroids for Early Progressive Thyroid Eye Disease. [online]. Stand: 15.01.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02339142 [Zugriff: 15.12.2025]. 2015	Intervention
[026]	NCT07152340	ClinicalTrialsGOV: NCT07152340. The Safety and Efficacy of Sequential Hormone Therapy and IBI311 Therapy in Patients With Active Moderate to Severe TAO in the Initial Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152340 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[027]	NCT03535090	ClinicalTrialsGOV: NCT03535090. High-dose Intravenous Methylprednisolone Therapy in Patients With Graves' Orbitopathy is Associated With the Increased Activity of Factor VIII. [online]. Stand: 24.05.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535090 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Intervention
[028]	NCT07152366	ClinicalTrialsGOV: NCT07152366. Efficacy and Safety of Sequential Hormone Therapy and Tetuzumab Therapy in Patients With Moderate to Severe TAO in the Active Stage After Glucocorticoid Treatment. [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07152366 [Zugriff: 15.12.2025]. 2025	Intervention
[029]	NCT04598815	ClinicalTrialsGOV: NCT04598815. A Phase II, Randomized, Superiority, Adaptive, Open-label, Single-center, Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Sirolimus (Rapamycin) in Patients With Graves' Disease and Moderate-to-severe and Active Graves' Orbitopathy (GO). [online]. Stand: 15.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04598815 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Intervention
[030]	NCT01599273	ClinicalTrialsGOV: NCT01599273. NA. [online]. Stand: 28.01.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01599273 [Zugriff: 15.12.2025]. 2015	Intervention
[031]	NCT04096612	ClinicalTrialsGOV: NCT04096612. The Therapeutic Effect of Dysthyroid Optic Neuropathy. [online]. Stand: 20.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04096612 [Zugriff: 15.12.2025]. 2019	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (Fortsetzung)			
[032]	NCT03590080	ClinicalTrialsGOV: NCT03590080. Blood Pressure Profile and NT-proBNP Dynamics in Response to Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy of Severe Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 18.07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03590080 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Intervention
[033]	NCT06367517	ClinicalTrialsGOV: NCT06367517. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients With Active Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Thyroid Eye Disease: Open, Prospective, Observational Study. [online]. Stand: 16.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06367517 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention
[034]	NCT03667157	ClinicalTrialsGOV: NCT03667157. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients With Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 13.09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03667157 [Zugriff: 15.12.2025]. 2018	Intervention
[035]	NCT01056419	ClinicalTrialsGOV: NCT01056419. NA. [online]. Stand: 26.01.2010. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01056419 [Zugriff: 15.12.2025]. 2010	Intervention
[036]	NCT04391439	ClinicalTrialsGOV: NCT04391439. Increased Heart Rhythm in Response to High-dose Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy of Moderate-to-severe Graves' Orbitopathy. [online]. Stand: 18.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04391439 [Zugriff: 15.12.2025]. 2020	Intervention
[037]	NCT05012033	ClinicalTrialsGOV: NCT05012033. Evaluation of High Dose Prednisolone Pharmacokinetics in the Acute and Chronic Setting. [online]. Stand: 29.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05012033 [Zugriff: 15.12.2025]. 2023	Patientenpopulation
[038]	NCT00312325	ClinicalTrialsGOV: NCT00312325. Effect of High-Dose Prednisolone (Solu Dacortin®) Treatment on Choroidal and Optic Nerve Head Blood Flow in Humans. [online]. Stand: 10.04.2006. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00312325 [Zugriff: 15.12.2025]. 2006	Intervention
[039]	NCT06068179	ClinicalTrialsGOV: NCT06068179. The Efficacy and Safety of Combining Mycophenolate Mofetil With Methimazole on Remission of Newly Diagnosis Graves' Disease (3M-RGD Trial): an Open-label, Randomized Trial. [online]. Stand: 28.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06068179 [Zugriff: 15.12.2025]. 2024	Intervention
[040]	NCT03303053	ClinicalTrialsGOV: NCT03303053. A Multi-center, Open Label, Randomised Parallel- Group Study to Compare the Efficacy of Cholestyramine Plus Standard Treatment Versus Prednisolone Plus Standard Treatment Versus Standard Treatment Alone in Treatment of Overt Hyperthyroidism. [online]. Stand: 05.10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03303053 [Zugriff: 15.12.2025]. 2017	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS			
[041]	EUCT-2023-510507-21-00	CTIS: EUCT-2023-510507-21-00. EvER-ILD 3 : Evaluation of Efficacy and safety of Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with Interstitial Lung Disease related to systemic sclerosis: a multicentre double-blind placebo-controlled randomized trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510507-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[042]	EUCT-2023-508335-31-00	CTIS: EUCT-2023-508335-31-00. ElucidatiNg Immunosuppressant pharmacokinetic variabilities by investigating Gut Microbiota modulations After kidney transplantation - ENIGMA. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508335-31-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[043]	EUCT-2024-516242-19-00	CTIS: EUCT-2024-516242-19-00. OBILUP. Induction therapy for lupus nephritis with no added oral corticosteroids : An open label randomised multicentre controlled trial comparing oral corticosteroids plus mycophenolate mofetil (MMF) versus Obinutuzumab and MMF. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516242-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[044]	EUCT-2024-517043-32-00	CTIS: EUCT-2024-517043-32-00. (IPCOM) Influence of Proton pump inhibitor CO-medication on the absorption of innovator and generic formulations of Mycophenolate mofetil. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517043-32-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[045]	EUCT-2024-513394-42-01	CTIS: EUCT-2024-513394-42-01. Long-term outcomes in immunologically low-risk kidney transplant recipients using tacrolimus. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513394-42-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[046]	EUCT-2023-503337-21-00	CTIS: EUCT-2023-503337-21-00. BESTOW-EXTENSION: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Tegoprobart in Kidney Transplant Recipients. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503337-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[047]	EUCT-2024-515280-60-00	CTIS: EUCT-2024-515280-60-00. An open-label extension study to assess the efficacy and safety of ianalumab with or without study treatment withdrawal in adult participants with lupus nephritis who have completed study treatment in the CVAY736K12301 core study (SIRIUS-LN extension). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515280-60-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[048]	EUCT-2023-503336-41-00	CTIS: EUCT-2023-503336-41-00. BESTOW: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tegoprobart in Patients Undergoing Kidney Transplantation. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503336-41-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[049]	EUCT-2024-518344-20-00	CTIS: EUCT-2024-518344-20-00. The efficacy and safety of Intramuscular Methylprednisolone in patients with Hand OsteoArthritis: the IMHOA trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518344-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[050]	EUCT-2022-502851-79-00	CTIS: EUCT-2022-502851-79-00. A Phase 3, Single-Arm, Multicenter, Open-label Extension of Study ARGX-113-2007 to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Participants Aged 18 Years and Older With Active Idiopathic Inflammatory Myopathy. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502851-79-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[051]	EUCT-2024-514137-38-00	CTIS: EUCT-2024-514137-38-00. A Phase 2, randomized, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of rapcabtagene autoleucel versus comparator in participants with severe refractory idiopathic inflammatory myopathies. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514137-38-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[052]	EUCT-2023-509332-26-00	CTIS: EUCT-2023-509332-26-00. An adaptive, randomized, double-blind, dose exploration, parallel group, placebo controlled, multicenter phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LNP023 in combination with standard-of-care with and without oral corticosteroids in adult patients with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509332-26-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[053]	EUCT-2024-517391-38-00	CTIS: EUCT-2024-517391-38-00. SIROLIMUS VERSUS MYCOPHENOLATE MOFETIL IN SIMULTANEOUS PANCREAS AND KIDNEY TRANSPLANTATION TO EVALUATE THE RISK OF HERNIA. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517391-38-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[054]	EUCT-2024-517219-56-00	CTIS: EUCT-2024-517219-56-00. Safety and efficacy of steering of immunosuppression based on. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517219-56-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[055]	EUCT-2024-510895-18-00	CTIS: EUCT-2024-510895-18-00. (ASK-HD-01-CS-101) An Open-Label Phase I/II Dose Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of Striatal Administration of AB-1001 in Adult Subjects with Early Manifest Huntington's Disease (HD). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510895-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[056]	EUCT-2023-510150-17-00	CTIS: EUCT-2023-510150-17-00. A Phase 2, adaptive, randomized, open-label, assessor-blinded active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rapcabtagene autoleucel versus Standard of Care in patients suffering from systemic lupus erythematosus (SLE) with active, refractory lupus nephritis (LN). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510150-17-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[057]	EUCT-2025-521800-22-00	CTIS: EUCT-2025-521800-22-00. Immunosuppressive drug bioequivalence in kidney transplant recipients – Prograf and CellCept. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521800-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[058]	EUCT-2022-501057-36-00	CTIS: EUCT-2022-501057-36-00. A multicenter randomized trial to evaluate the efficacy of pioglitazone to promote renal tolerance in ANCA-associated vasculitis - RENATO. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501057-36-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[059]	EUCT-2024-514483-11-00	CTIS: EUCT-2024-514483-11-00. PHASE II STUDY OF TOTAL MARROW AND LYMPHOID IRRADIATION (TMLI) ADMINISTERED IN COMBINATION WITH A REDUCED-INTENSITY REGIMEN BASED ON FLUDARABINE AND MELPHALAN AS CONDITIONING FOR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (AH SCT) IN PATIENTS WITH HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME OR ACUTE MYELOID LEUKEMIA. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514483-11-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[060]	EUCT-2023-506601-19-00	CTIS: EUCT-2023-506601-19-00. Evaluation of the benefits of Administering immunosuppressive drugs as Single daily doses over the first Year after liver transplantation. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506601-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[061]	EUCT-2024-515164-30-00	CTIS: EUCT-2024-515164-30-00. CALCIGRAN FORTE AND DOSING OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515164-30-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[062]	EUCT-2024-512470-10-00	CTIS: EUCT-2024-512470-10-00. Maintaining or Stopping immunosuppressive Therapy in patients with ANCA vasculitis and End-stage Renal disease: a prospective, multicenter, randomized, open-label, clinical trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512470-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[063]	EUCT-2023-506480-34-00	CTIS: EUCT-2023-506480-34-00. Gene Therapy for Danon Disease: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Intravenously Administered Adeno-Associated Virus Serotype 9 (rAAV9) Vector Containing the Human LAMP2 Isoform B Transgene (RP-A501; AAV9.LAMP2B) in Male Patients with Danon Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506480-34-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[064]	EUCT-2024-518138-10-00	CTIS: EUCT-2024-518138-10-00. Analysis of the efficacy and safety of two combination treatment regimens of nivolumab and ipilimumab in patients with dMMR and / or MSI metastatic colorectal cancer: A GERCOR open-label, randomized, non-comparative, two-stage phase II trial (NIPISAFE). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518138-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[065]	EUCT-2022-502227-22-00	CTIS: EUCT-2022-502227-22-00. A Phase 2b, Randomized, Controlled Double-blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Zetomipzomib (KZR-616) 30 mg or 60 mg with Placebo in Patients with Active Lupus Nephritis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502227-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[066]	EUCT-2024-514484-25-00	CTIS: EUCT-2024-514484-25-00. PHASE II STUDY OF TOTAL MARROW AND LYMPHOID IRRADIATION (TMLI) ADMINISTERED IN COMBINATION WITH A MYELOABLATIVE REGIMEN BASED ON CYCLOPHOSPHAMIDE AND ETOPOSIDE AS A CONDITIONING FOR ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (AHSCT) IN PATIENTS WITH HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME OR ACUTE MYELOID LEUKEMIA. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514484-25-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[067]	EUCT-2023-505112-38-00	CTIS: EUCT-2023-505112-38-00. Randomized controlled multicenter study comparing efficacy and safety of adalimumab to that of mycophenolate mofetil in steroid dependent non-infectious uveitis. FOCUS: treatment FOr Corticosteroid dependent UveitiS. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505112-38-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[068]	EUCT-2024-514648-10-00	CTIS: EUCT-2024-514648-10-00. C0251010 - A PHASE 3, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO INVESTIGATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF DAZUKIBART IN PARTICIPANTS WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES (INCLUDING PARTICIPANTS WITH DERMATOMYOSITIS OR POLYMYOSITIS). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514648-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[069]	EUCT-2023-505877-34-00	CTIS: EUCT-2023-505877-34-00. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation versus immunosuppressive medication in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: an international multicentre, open-label, randomized controlled trial (UPSIDE). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505877-34-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[070]	EUCT-2023-510054-16-00	CTIS: EUCT-2023-510054-16-00. NECESSITY – « New Clinical End-points in patients with primary Sjögren’s Syndrome: an Interventional Trial based on stratifying patients ». [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510054-16-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[071]	EUCT-2023-506294-36-00	CTIS: EUCT-2023-506294-36-00. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Volrustomig (MEDI5752) as Sequential Therapy Versus Observation in Participants with Unresected Locally Advanced-Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Who Have Not Progressed Following Definitive Concurrent Chemoradiotherapy (eVOLVE-HNSCC). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506294-36-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[072]	EUCT-2023-510240-20-00	CTIS: EUCT-2023-510240-20-00. Combination of Ponatinib Plus Chemotherapy As Frontline Treatment For Patients With BCR/ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia (BCR/ABL1-Like ALL) - BALLik. ALL2922. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510240-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[073]	EUCT-2024-513662-18-00	CTIS: EUCT-2024-513662-18-00. A phase 1/2, open-label, safety, tolerability and preliminary efficacy study of implantation into one eye of hESC-derived RPE (Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium (RPE)) in patients with retinitis pigmentosa due to monogenic mutation. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513662-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[074]	EUCT-2024-520050-38-00	CTIS: EUCT-2024-520050-38-00. A Phase 3, Open Label, Multicenter, Randomized Study of First Line Tarlatamab in combination with Durvalumab, Carboplatin and Etoposide versus Durvalumab, Carboplatin and Etoposide in Untreated Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (DeLLphi-312). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520050-38-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[075]	EUCT-2023-508559-37-00	CTIS: EUCT-2023-508559-37-00. A randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, multicenter phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ianalumab on top of standard-of-care therapy in participants with active lupus nephritis (SIRIUS-LN). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508559-37-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[076]	EUCT-2023-505140-19-00	CTIS: EUCT-2023-505140-19-00. A Phase III, International, Multicenter, Randomised Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab Versus MMF in Patients With Childhood Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505140-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[077]	EUCT-2024-517709-10-00	CTIS: EUCT-2024-517709-10-00. A randomized trial of tacrolimus monotherapy compared to standard triple immune suppressive medication in elderly recipients of a kidney transplant to reduce infection-related mortality and improve quality of life; the TACMONO-XL study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517709-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[078]	EUCT-2023-510015-19-00	CTIS: EUCT-2023-510015-19-00. A Phase III, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Gemcitabine+Cisplatin for Neoadjuvant Treatment Followed by Durvalumab Alone for Adjuvant Treatment in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510015-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[079]	EUCT-2024-516509-22-00	CTIS: EUCT-2024-516509-22-00. The OPTIMIZe study; Open label multicenter randomized Trial comparing standard. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516509-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[080]	EUCT-2023-503340-13-00	CTIS: EUCT-2023-503340-13-00. A multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare the effectiveness of intratympanic injections methylPREDnisolone versus placebo in the treatment of vertigo attacks in MENière's disease (PREDMEN trial). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503340-13-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[081]	EUCT-2023-505928-59-00	CTIS: EUCT-2023-505928-59-00. A Phase III, Open-label, Randomised Study of Neoadjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) Plus Durvalumab Followed by Adjuvant Durvalumab With or Without Chemotherapy Versus Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab With or Without Chemotherapy for the Treatment of Adult Patients with Previously Untreated Triple-Negative or Hormone Receptor-low/HER2-negative Breast Cancer (D926QC00001; TROPION-Breast04). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505928-59-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[082]	EUCT-2024-517005-85-00	CTIS: EUCT-2024-517005-85-00. A multicentre clinical trial evaluating the safety and efficacy of the combination of nintedanib and tocilizumab compared to standard treatment in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. Analysis with theranostic approach and assessment of cytokine activity, markers of inflammation and pulmonary fibrosis using computed tomography, positron emission tomography, and metabolome and transcriptome studies in selected patients. NINTOC-TU study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517005-85-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[083]	EUCT-2023-505737-26-00	CTIS: EUCT-2023-505737-26-00. A Randomised, Open label, Multicentre, Phase 3 Trial of First line Treatment with Mesenchymal Stromal Cells MC0518 Versus Best Available Therapy in Adult and Adolescent Subjects with Steroid refractory Acute Graft versus host Disease After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (IDUNN Trial). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505737-26-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[084]	EUCT-2023-510486-10-00	CTIS: EUCT-2023-510486-10-00. Immunosuppressive Drugs and Gut Microbiome: Pharmacokinetic- and Microbiome Diversity Effects. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510486-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[085]	EUCT-2023-510441-24-00	CTIS: EUCT-2023-510441-24-00. Graft vs Host Disease Prophylaxis in unrelated donor transplantation: a randomized clinical trial comparing PTCY vs ATG. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510441-24-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[086]	EUCT-2022-502739-20-00	CTIS: EUCT-2022-502739-20-00. C0251006 - A PHASE 3, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-06823859 IN PARTICIPANTS WITH ACTIVE IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES (INCLUDING PARTICIPANTS WITH ACTIVE DERMATOMYOSITIS OR POLYMYOSITIS). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502739-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[087]	EUCT-2023-503999-24-00	CTIS: EUCT-2023-503999-24-00. A Phase III, double-blind, placebo-controlled, Randomized, Multicenter, International Study of Durvalumab Plus Oleclumab and Durvalumab Plus Monalizumab in Patients With Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-Based Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-9). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503999-24-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[088]	EUCT-2024-514688-24-00	CTIS: EUCT-2024-514688-24-00. Phase-I/II trial to assess the safety and efficacy of Venetoclax in addition to sequential conditioning with Fludarabine / Amsacrine / Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for allogeneic blood stem cell transplantation in patients with MDS, CMML or sAML. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514688-24-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[089]	EUCT-2023-503184-42-00	CTIS: EUCT-2023-503184-42-00. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 4 Clinical Trial to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Avacopan in participants With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated Vasculitis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503184-42-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[090]	EUCT-2023-508968-30-00	CTIS: EUCT-2023-508968-30-00. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib. ALL2820. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508968-30-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[091]	EUCT-2025-520854-12-00	CTIS: EUCT-2025-520854-12-00. Use of tacrolimus and MTOR inhibitors with anticipatory therapy vs. tacrolimus and mycophenolic acid with universal prophylaxis in renal recipients at high risk of post-transplant cytomegalovirus. Phase IV clinical trial (TIMTOR STUDY). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520854-12-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[092]	EUCT-2024-518469-84-00	CTIS: EUCT-2024-518469-84-00. A Phase II, Open-Label, Multicenter, Master Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of Novel Study Interventions and Combinations in Participants with Colorectal Cancer (CANTOR). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518469-84-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[093]	EUCT-2023-504555-27-00	CTIS: EUCT-2023-504555-27-00. Phase III study comparing GVHD prophylaxis with ATG-thymoglobulin to ATLG-grafalon in elderly patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome and receiving an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a 10/10 HLA matched unrelated donor following a reduced intensity conditioning regimen by fludarabine-treosulfan (OPTISAGE). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504555-27-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[094]	EUCT-2023-508056-19-00	CTIS: EUCT-2023-508056-19-00. DESTINY-Endometrial01: An Open-Label, Sponsor-Blinded, Randomized, Controlled, Multicenter, Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Plus Rilvegostomig or Pembrolizumab vs Chemotherapy Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy of HER2-Expressing (IHC 3+/2+), Mismatch Repair Proficient (pMMR), Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508056-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[095]	EUCT-2023-507405-34-00	CTIS: EUCT-2023-507405-34-00. A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507405-34-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[096]	EUCT-2024-512195-35-00	CTIS: EUCT-2024-512195-35-00. A Phase III, Randomised, Open-label, Global Study of Adjuvant Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Rilvegostomig or Rilvegostomig Monotherapy Versus Standard of Care, Following Complete Tumour Resection, in Participants With Stage I Adenocarcinoma Non-small Cell Lung Cancer who are ctDNA-positive or Have High-risk Pathological Features (TROPION Lung12). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512195-35-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[097]	EUCT-2023-507338-26-00	CTIS: EUCT-2023-507338-26-00. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Neoadjuvant-Adjuvant Durvalumab and FLOT Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab in Patients with Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC) (MATTERHORN). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507338-26-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[098]	EUCT-2023-503894-39-00	CTIS: EUCT-2023-503894-39-00. Prospective Randomized trial of Everolimus replacing MMF/MP Acid by the RECOVAC consortium to increase VACCine response in kidney transplant patients. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503894-39-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[099]	EUCT-2023-506054-20-00	CTIS: EUCT-2023-506054-20-00. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig in Combination With Chemotherapy as Adjuvant Treatment After Resection of Biliary Tract Cancer With Curative Intent (ARTEMIDE-Biliary01). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506054-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[100]	EUCT-2024-517780-24-00	CTIS: EUCT-2024-517780-24-00. A Phase III, Randomized, Double-blind, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig or Pembrolizumab Monotherapy for the First-line Treatment of Patients with PD-L1-high Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (ARTEMIDE-Lung04). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517780-24-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[101]	EUCT-2023-509004-15-00	CTIS: EUCT-2023-509004-15-00. An Open-Label, Multi-Drug, Biomarker-Directed, Multi-Centre Phase II Umbrella Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, who Progressed on an anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy (HUDSON). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509004-15-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[102]	EUCT-2023-507337-22-00	CTIS: EUCT-2023-507337-22-00. Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Durvalumab and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507337-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[103]	EUCT-2023-509436-26-00	CTIS: EUCT-2023-509436-26-00. A Phase II, Multicentre, Open-label, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumours (TROPION-PanTumor03). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509436-26-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[104]	EUCT-2024-511627-34-00	CTIS: EUCT-2024-511627-34-00. Daratumumab in adults with Very High-Risk T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated According to the ALL National Treatment Program (DARATALL-VHR)- GIMEMA ALL3024. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511627-34-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[105]	EUCT-2022-500762-10-00	CTIS: EUCT-2022-500762-10-00. Pulse Glucocorticoid Therapy In Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (PULSE-MI). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500762-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[106]	EUCT-2022-501050-11-01	CTIS: EUCT-2022-501050-11-01. ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501050-11-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[107]	EUCT-2024-515321-29-00	CTIS: EUCT-2024-515321-29-00. A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab Given Concurrently with Platinum-based Chemoradiation Therapy in Patients with Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (Stage III) (PACIFIC2). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515321-29-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[108]	EUCT-2024-516628-32-00	CTIS: EUCT-2024-516628-32-00. STOP-I-SEP_Disease modifying therapies withdrawal in inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients older than 50 years. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516628-32-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[109]	EUCT-2023-507689-26-00	CTIS: EUCT-2023-507689-26-00. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of Durvalumab Monotherapy or in Combination With Bevacizumab as Adjuvant Therapy in Patients with Hepatocellular Carcinoma Who Are at High Risk of Recurrence After Curative Hepatic Resection or Ablation (EMERALD-2). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507689-26-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[110]	EUCT-2024-515008-38-00	CTIS: EUCT-2024-515008-38-00. A Phase III, Randomized, Double-blind, Multicenter, Global Study of Rilvegostomig or Pembrolizumab in Combination with Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients with Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express PD-L1 (ARTEMIDE-Lung03). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515008-38-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[111]	EUCT-2024-516687-28-00	CTIS: EUCT-2024-516687-28-00. SATELITE - Salvage Therapy for Patients with Inadequate Response to Standard of Care Therapy in Granulomatosis with Polyangiitis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516687-28-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[112]	EUCT-2023-506891-28-00	CTIS: EUCT-2023-506891-28-00. A Phase III, Randomised, Double blind, Placebo controlled, Multicentre, International Study of Durvalumab plus Domvanalimab (AB154) in Participants with Locally Advanced (Stage III), Unresectable Non small Cell Lung Cancer Whose Disease has not Progressed Following Definitive Platinum based Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC-8). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506891-28-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[113]	EUCT-2024-517283-28-00	CTIS: EUCT-2024-517283-28-00. T-Guard against Autoreactive T cells in Systemic sclerosis: Erasion and Resolution (TASER). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517283-28-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[114]	EUCT-2023-505077-32-00	CTIS: EUCT-2023-505077-32-00. A Phase III, Randomised, Open-label, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Rilvegostomig (AZD2936) or Rilvegostomig Monotherapy Versus Pembrolizumab Monotherapy for the First-line Treatment of Participants With Locally-advanced or Metastatic Non-squamous NSCLC With High PD-L1 Expression (TC \geq 50%) and Without Actionable Genomic Alterations (TROPION-Lung10). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505077-32-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[115]	EUCT-2023-509053-32-00	CTIS: EUCT-2023-509053-32-00. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Transarterial Chemoembolization (TACE) in Combination with either Durvalumab Monotherapy or Durvalumab plus Bevacizumab Therapy in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-1). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509053-32-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[116]	EUCT-2023-508132-65-00	CTIS: EUCT-2023-508132-65-00. Efficacy of methylprednisolone pulses in neuroendocrine cells hyperplasia of infancy: an early phase study (CORTICONEHI). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508132-65-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[117]	EUCT-2023-509429-37-00	CTIS: EUCT-2023-509429-37-00. A Phase III, Open-label, Randomised, Multicentre Study of Ceralasertib Plus Durvalumab Versus Docetaxel in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Without Actionable Genomic Alterations, and Whose Disease Has Progressed On or After Prior Anti-PD-(L)1 Therapy and Platinum-based Chemotherapy: LATIFY. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509429-37-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[118]	EUCT-2023-505552-22-00	CTIS: EUCT-2023-505552-22-00. A Phase 3 Open-label, Randomised Study of Datopotamab Deruxtecan (DatoDXd) With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in the Breast and/or Axillary Lymph Nodes at Surgical Resection Following Neoadjuvant Systemic Therapy (TROPION-Breast03). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505552-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[119]	EUCT-2024-513399-17-00	CTIS: EUCT-2024-513399-17-00. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513399-17-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[120]	EUCT-2023-508057-19-00	CTIS: EUCT-2023-508057-19-00. DESTINY-Biliary Tract Cancer-01: A Phase 3 Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and Rilvegostomig versus Standard-of-Care Gemcitabine, Cisplatin, and Durvalumab for First Line Locally Advanced or Metastatic HER2-expressing Biliary Tract Cancer. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508057-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[121]	EUCT-2024-512378-91-00	CTIS: EUCT-2024-512378-91-00. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance to PD-(L)1 Inhibition. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512378-91-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[122]	EUCT-2024-512583-57-00	CTIS: EUCT-2024-512583-57-00. A Randomized, Phase III Study of Rilvegostomig in Combination with Fluoropyrimidine and Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab, Chemotherapy, and Pembrolizumab for the First line Treatment of HER2-positive Gastric Cancer (ARTEMIDE-Gastric01). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512583-57-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[123]	EUCT-2024-513771-40-01	CTIS: EUCT-2024-513771-40-01. Eight-Treg study: a phase I dose escalation trial of adoptive immunotherapy with autologous ex vivo expanded regulatory CD8+ T cells in living donor kidney transplant recipients. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513771-40-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[124]	EUCT-2023-505992-54-00	CTIS: EUCT-2023-505992-54-00. A Phase 1b, Multicenter, 2-Part, Open-Label Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination with Immunotherapy with or without Carboplatin in Participants with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Tropion-Lung04). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505992-54-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[125]	EUCT-2024-512579-11-00	CTIS: EUCT-2024-512579-11-00. A Multicentre, Open-Label, Single Ascending Dose, Dose-Ranging, Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Tolerability of an Autologous Antigen-Specific Chimeric Antigen Receptor T Regulatory Cell Therapy (TX200-TR101) in Living Donor Renal Transplant Recipients. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512579-11-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[126]	EUCT-2024-516018-39-00	CTIS: EUCT-2024-516018-39-00. SEM-CORTICO. Severe erythema multiform: A randomized controlled trial comparing a short systemic corticosteroids regimen to placebo in the acute established phase. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516018-39-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[127]	EUCT-2023-503529-20-00	CTIS: EUCT-2023-503529-20-00. A Phase II, Multicentre, Open-Label Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy and Olaparib Plus Durvalumab Combination as Neoadjuvant Therapy in Patients with BRCA Mutations and Early Stage HER2-negative Breast Cancer (OlympiaN). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503529-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[128]	EUCT-2023-507342-84-00	CTIS: EUCT-2023-507342-84-00. A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin or Who Refuse Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507342-84-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[129]	EUCT-2023-509602-29-00	CTIS: EUCT-2023-509602-29-00. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients with Limited Stage Small-Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy (ADRIATIC). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509602-29-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[130]	EUCT-2023-510163-35-00	CTIS: EUCT-2023-510163-35-00. Utility of the use of N-acetylcysteine associated with conventional treatment in patients with severe acute alcoholic hepatitis (Maddrey \geq 32). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510163-35-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[131]	EUCT-2023-509576-42-00	CTIS: EUCT-2023-509576-42-00. A Phase III, Double-blind, Placebo controlled, Multi-center International Study of Neoadjuvant/Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients with Resectable Stages II and III Non-small Cell Lung Cancer (AEGEAN). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509576-42-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[132]	EUCT-2024-510976-19-00	CTIS: EUCT-2024-510976-19-00. A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line Durvalumab in Combination with Standard of Care Chemotherapy and Durvalumab in Combination with Tremelimumab and Standard of Care Chemotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy Alone in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510976-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[133]	EUCT-2024-518210-81-00	CTIS: EUCT-2024-518210-81-00. A Phase III, Randomised, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Rilvegostomig in Combination with Bevacizumab with or without Tremelimumab as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (ARTEMIDE-HCC01). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518210-81-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[134]	EUCT-2024-511390-30-00	CTIS: EUCT-2024-511390-30-00. Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Methylprednisolone Aceponate 0.1% Cream (Test) vs. Advantan(R) 0.1% Cream (Reference) vs. Vehicle in patients with mild to moderate atopic dermatitis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511390-30-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[135]	EUCT-2024-512667-31-00	CTIS: EUCT-2024-512667-31-00. A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with unresected Stage I/II, lymph-node negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515) Osimertinib cohort, Open-label, Single arm for patients with unresected stage I/II, lymph negative NSCLC harboring a sensitizing EGFR mutation. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512667-31-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[136]	EUCT-2022-502747-35-00	CTIS: EUCT-2022-502747-35-00. A Phase III Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Durvalumab in Combination with Chemotherapy and Bevacizumab, Followed by Maintenance Durvalumab, Bevacizumab and Olaparib in Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Patients (DUO-O). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502747-35-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[137]	EUCT-2024-515953-52-00	CTIS: EUCT-2024-515953-52-00. PACIFICA Phase 3: A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Pacritinib Versus Physician's Choice in Patients with Primary Myelofibrosis, Post Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Severe Thrombocytopenia (Platelet Counts <50,000/ μ L). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515953-52-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[138]	EUCT-2023-506599-28-01	CTIS: EUCT-2023-506599-28-01. Pulse corticosteroids or/and Immunoglobulins to treat fulminant Myocarditis: a double-blind randomized controlled adaptive trial (The CORIUM study). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506599-28-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[139]	EUCT-2023-507633-21-00	CTIS: EUCT-2023-507633-21-00. An Open-Label, Multicenter Extension Study Providing Continued Access to Treatment in Patients with a Neurological Disease Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Study and without Access to A Post Trial Access Program. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507633-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[140]	EUCT-2022-502012-37-00	CTIS: EUCT-2022-502012-37-00. A Phase IIIb Single Arm, Open-label, Multicentre Study of Durvalumab and Tremelimumab as First Line Treatment in Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (SIERRA). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502012-37-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[141]	EUCT-2023-508701-24-00	CTIS: EUCT-2023-508701-24-00. A Phase III, Randomized, Open-Label, Sponsor-Blinded, Multicenter Study of Durvalumab in Combination with Tremelimumab \pm Lenvatinib Given Concurrently with Transarterial Chemoembolization (TACE) Compared to TACE Alone in Patients with Locoregional Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-3). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508701-24-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[142]	EUCT-2024-516873-57-00	CTIS: EUCT-2024-516873-57-00. Phase 3 trial aimed at improving the overall survival of AML in adults aged 18 to 60 by comparing high-dose idarubicin with daunorubicin at induction, high-dose and intermediate-dose cytarabine at consolidation and mycophenolic acid as standard prophylaxis in the prevention of graft versus host disease in allograft patients in first complete remission after reduced conditioning: Backbone Inter-Group-1 (BIG-1) trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516873-57-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[143]	EUCT-2024-514548-10-01	CTIS: EUCT-2024-514548-10-01. Double-blind, randomised clinical study comparing efficacy and safety of Methylprednisolone Aceponate 0.1% Ointment (Test) vs. Advantan® 0.1% Ointment (Reference) vs. Vehicle in patients with mild to moderate atopic dermatitis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514548-10-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[144]	EUCT-2023-505309-18-00	CTIS: EUCT-2023-505309-18-00. A Phase 1b/2 Multicentre, Open-label, Modular, Dose-finding and Dose-expansion Study to Explore the Safety, Tolerability, and Anti-tumour Activity of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Combination with other Anti-cancer Agents in Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DESTINY-Breast07). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505309-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[145]	EUCT-2023-506942-22-01	CTIS: EUCT-2023-506942-22-01. Early immunotherapy with intravenous immunoglobulin, cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy (NESPA). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506942-22-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[146]	EUCT-2023-510292-65-00	CTIS: EUCT-2023-510292-65-00. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Axatilimab (INCA034176) and Corticosteroids as Initial Treatment for Chronic Graft-Versus Host Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510292-65-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[147]	EUCT-2023-503488-40-00	CTIS: EUCT-2023-503488-40-00. A 12-Week, Phase 2 Open-Label, Sequential Dose Cohort Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of CRN04894 Treatment in Participants with Congenital Adrenal Hyperplasia. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503488-40-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[148]	EUCT-2023-507007-60-00	CTIS: EUCT-2023-507007-60-00. CareCN: A phase I/II, open-label, study to evaluate the safety and efficacy of an intravenous injection of GNT0003 (Adeno-associated Viral Vector expressing the UGT1A1 transgene) in patients with severe Crigler-Najjar syndrome requiring phototherapy. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507007-60-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[149]	EUCT-2023-505341-23-00	CTIS: EUCT-2023-505341-23-00. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Administered as Combination Therapy Versus BCG Alone in High-Risk, BCG Naïve Non Muscle Invasive Bladder Cancer Patients (POTOMAC). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505341-23-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[150]	EUCT-2024-520422-11-00	CTIS: EUCT-2024-520422-11-00. Effect of preoperative intramasseteric methylprednisolone injection on the post-operative sequelae of lower third molar surgery: a placebo controlled, randomized, double-blinded study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520422-11-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[151]	EUCT-2023-505993-14-00	CTIS: EUCT-2023-505993-14-00. A Phase III, Randomised, Open-label, Multicentre, Global Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin Versus Pembrolizumab in Combination With Platinum-based Chemotherapy for the First-line Treatment of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Without Actionable Genomic Alterations (D926NC00001; AVANZAR). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505993-14-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[152]	EUCT-2023-506623-29-01	CTIS: EUCT-2023-506623-29-01. A randomized trial comparing efficacy and safety of etanercept and methotrexate in giant cell arteritis (EFFECTA). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506623-29-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[153]	EUCT-2022-502168-19-00	CTIS: EUCT-2022-502168-19-00. INCA34176-254: A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Axatilimab in Combination With Ruxolitinib in Participants With Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus-Host Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502168-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[154]	EUCT-2024-514344-82-00	CTIS: EUCT-2024-514344-82-00. EFRAIM II _ Empirical steroids and/or antifungals in immunocompromised patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a multicenter double-blind randomized controlled trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514344-82-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[155]	EUCT-2022-503026-12-00	CTIS: EUCT-2022-503026-12-00. Efficacy and safety of infliximab for immune checkpoint inhibitor induced colitis: a multinational, randomised, open label, phase III trial - The iCaD Study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503026-12-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[156]	EUCT-2023-504826-21-00	CTIS: EUCT-2023-504826-21-00. Phase 2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of methylprednisolone versus placebo in patients with cognitive deficits in post-COVID-19 syndrome (PCS) - PoCoVIT. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504826-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[157]	EUCT-2024-512212-21-00	CTIS: EUCT-2024-512212-21-00. A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512212-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[158]	EUCT-2023-506677-36-00	CTIS: EUCT-2023-506677-36-00. A Phase 1-2 multicenter study to evaluate the safety and tolerability of intravenous ATA-100, adeno-associated viral vector carrying the FKRP gene, in patients with FKRP-related limb-girdle muscular dystrophy (LGMDR9, formerly LGMD2I). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506677-36-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[159]	EUCT-2024-516243-81-00	CTIS: EUCT-2024-516243-81-00. IDAR.Immediate versus delayed treatment with azathioprine or rituximab in anti-myelin oligodendrocytes glycoprotein (anti-MOG) antibodies associated acute demyelinating syndromes in children: a randomized controlled clinical trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516243-81-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[160]	EUCT-2025-520535-16-00	CTIS: EUCT-2025-520535-16-00. A multicenter, open, prospective, randomized, parallel-group, 12-month trial of REduced immunosuppression for oLdEr AdultS kidnEy transplant recipients: the RELEASE study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520535-16-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[161]	EUCT-2023-504513-77-00	CTIS: EUCT-2023-504513-77-00. JAKAHDI - JAK inhibitors in acquired hemophagocytic syndrome in the ICU. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504513-77-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[162]	EUCT-2024-512827-36-00	CTIS: EUCT-2024-512827-36-00. MEGACEP Prospective Phase II Study Evaluating a Multimodal Care of Inguinal Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of the Penis by Bilateral Lymphadenectomy and Chemotherapy TIP. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512827-36-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[163]	EUCT-2024-516868-28-00	CTIS: EUCT-2024-516868-28-00. Ponatinib for the management of minimal residual disease (MRD) and hematologic relapse in adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) patients. ALL2620. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516868-28-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[164]	EUCT-2024-512451-20-00	CTIS: EUCT-2024-512451-20-00. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled TRial evaluating Immunosuppressive treatment in patients with chronic virus-Negative Inflammatory cardiomyopaThY (TRINITY trial). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512451-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[165]	EUCT-2024-510602-90-00	CTIS: EUCT-2024-510602-90-00. COTAM - Use of glucocorticoids therapy in acute myocarditis with severe left ventricular dysfunction: a multicenter randomized controlled trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510602-90-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[166]	EUCT-2022-500230-28-00	CTIS: EUCT-2022-500230-28-00. A single-arm, multi-centre trial to evaluate efficacy and safety of imlifidase in highly sensitised children (1-17 years) receiving a kidney transplant with positive crossmatch against a living or deceased donor converted to negative after imlifidase treatment. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500230-28-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[167]	EUCT-2022-500631-36-00	CTIS: EUCT-2022-500631-36-00. High Dose Steroids in Children with Stroke and Unilateral Focal Arteriopathy: A Multicentre Randomized Controlled Trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500631-36-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[168]	EUCT-2023-504831-42-00	CTIS: EUCT-2023-504831-42-00. IRIMAD Interest of postoperative reintroduction of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases who responded well to preoperative chemotherapy with FOLFIRI with or without targeted therapy. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504831-42-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[169]	EUCT-2023-509555-13-00	CTIS: EUCT-2023-509555-13-00. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of ublituximab in patients with autoimmune diseases. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509555-13-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[170]	EUCT-2024-519700-28-01	CTIS: EUCT-2024-519700-28-01. The HIt HArD and hiT early in multiple sclerosis trial – HiHat trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519700-28-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[171]	EUCT-2024-519284-18-00	CTIS: EUCT-2024-519284-18-00. Evaluating safety, efficacy and pharmacokinetics of a modified regimen of ublituximab (ENHANCE). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519284-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[172]	EUCT-2023-506440-16-00	CTIS: EUCT-2023-506440-16-00. A Phase I/II, open-label, dose escalation study to evaluate the safety of 2 doses of intravenous ATA-200, an adeno-associated viral vector carrying the human gamma-sarcoglycan gene, in patients with gamma-sarcoglycanopathy (limb-girdle muscular dystrophy LGMDR5, formerly LGMD2C). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506440-16-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[173]	EUCT-2024-511864-95-00	CTIS: EUCT-2024-511864-95-00. BARICITINIB IN CALCIUM PYROPHOSPHATE DIHYDRATE DEPOSITION DISEASE – A PROOF OF CONCEPT PHASE II CLINICAL TRIAL. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511864-95-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[174]	EUCT-2022-501262-21-00	CTIS: EUCT-2022-501262-21-00. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Basket Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Rare B-cell Malignancies (ZUMA-25) – Substudy D - Relapsed/Refractory Hairy Cell Leukemia (HCL). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501262-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[175]	EUCT-2024-519620-24-01	CTIS: EUCT-2024-519620-24-01. Avacopan added to standard-of-care therapy in ANCA-associated vasculitis with severe kidney involvement: a randomized, placebo-controlled, double-blinded multicenter superiority study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519620-24-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[176]	EUCT-2024-515467-66-00	CTIS: EUCT-2024-515467-66-00. Phase 2 study of the infusion of differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) conjugated with the costimulatory regions 4-1BB and CD3z (ARI-0001 cells) in children and adolescents aged 0-18 years with CD19+ acute lymphoblastic leukaemia resistant or refractory to treatment. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515467-66-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[177]	EUCT-2024-519345-30-00	CTIS: EUCT-2024-519345-30-00. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Felzartamab in Adults with IgA Nephropathy (299IG301 / PREVAIL). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519345-30-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[178]	EUCT-2023-505788-35-00	CTIS: EUCT-2023-505788-35-00. Complex immunomodulatory therapy for patients with immune thrombocytopenia (T-MEM). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505788-35-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[179]	EUCT-2024-513728-40-00	CTIS: EUCT-2024-513728-40-00. CORTIFRENCH - Benefit of a flash dose of corticosteroids in digestive surgical oncology: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513728-40-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[180]	EUCT-2023-505169-10-00	CTIS: EUCT-2023-505169-10-00. A PHASE 2 MULTICENTER STUDY OF AXICABTAGENE CILOLEUCEL IN SUBJECTS WITH RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA (INHL). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505169-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[181]	EUCT-2024-516651-41-00	CTIS: EUCT-2024-516651-41-00. CORTICOP_ Comparison of corticosteroids versus placebo on duration of ventilatory support during severe acute exacerbations of COPD patients in the intensive care unit: a multicentre randomized controlled trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516651-41-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[182]	EUCT-2023-505980-36-00	CTIS: EUCT-2023-505980-36-00. A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Adults With Primary Progressive Multiple Sclerosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505980-36-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[183]	EUCT-2022-501261-46-00	CTIS: EUCT-2022-501261-46-00. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Basket Study Evaluating the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Rare B-cell Malignancies (ZUMA 25) – Substudy C – Relapsed/Refractory Burkitt Lymphoma (BL). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501261-46-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[184]	EUCT-2022-500121-33-01	CTIS: EUCT-2022-500121-33-01. A Phase 3 open-label, controlled, randomised, multi-centre trial comparing imlifidase and standard-of-care with standard-of-care alone in the treatment of severe anti-GBM antibody disease (Goodpasture disease). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500121-33-01 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[185]	EUCT-2024-514799-42-00	CTIS: EUCT-2024-514799-42-00. Glucocorticoids versus placebo for the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized controlled trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514799-42-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[186]	EUCT-2023-508870-27-00	CTIS: EUCT-2023-508870-27-00. A randomized, Phase 2, open label study evaluating subcutaneous administration of isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone in adult participants with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508870-27-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[187]	EUCT-2023-503628-22-00	CTIS: EUCT-2023-503628-22-00. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Patients with ISN/RPS 2003 Class III or IV Lupus Nephritis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503628-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[188]	EUCT-2022-501259-10-00	CTIS: EUCT-2022-501259-10-00. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Basket Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Rare B-cell Malignancies (ZUMA-25) – Substudy A – Relapsed/Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501259-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[189]	EUCT-2023-510405-18-00	CTIS: EUCT-2023-510405-18-00. An open-label, phase 2 trial to evaluate the efficacy and safety of a single intravenous administration of GNT0003 (an adeno-associated viral vector expressing the UGT1A1 transgene) following imlifidase pre-treatment in participants aged 16 years and older with severe Crigler-Najjar syndrome requiring daily phototherapy and presenting pre-existing anti-AAV8 antibodies. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510405-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[190]	EUCT-2023-508852-21-00	CTIS: EUCT-2023-508852-21-00. A Phase II, Open-label, Multicentre, Randomised Study of Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with Resectable, Early-stage (II to IIIB) Non-small Cell Lung Cancer (NeoCOAST-2). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508852-21-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[191]	EUCT-2024-510582-42-02	CTIS: EUCT-2024-510582-42-02. Phase 2 Open Label Prospective Dose-Ranging Clinical Trial with Escalation and Expansion Cohorts to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Dosing, and Efficacy of RLS-0071 for the Treatment of Hospitalized Patients with Steroid -Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510582-42-02 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[192]	EUCT-2022-501260-18-00	CTIS: EUCT-2022-501260-18-00. A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Basket Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Rare B-cell Malignancies (ZUMA 25) – Substudy B – Relapsed/Refractory Richter Transformation (RT). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501260-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[193]	EUCT-2023-506413-22-00	CTIS: EUCT-2023-506413-22-00. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506413-22-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[194]	EUCT-2024-512998-27-00	CTIS: EUCT-2024-512998-27-00. A Prospective, Open-Label, Randomized, Phase 3 Trial of Acasunlimab (GEN1046) in Combination With Pembrolizumab Versus Docetaxel in Subjects With PD-L1 Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With a PD-1/PD-L1 Inhibitor and Platinum-Containing Chemotherapy (ABBILITY NSCLC-06). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512998-27-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[195]	EUCT-2024-510582-42-00	CTIS: EUCT-2024-510582-42-00. Phase 2 Open Label Prospective Dose-Ranging Clinical Trial with Escalation and Expansion Cohorts to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Dosing, and Efficacy of RLS-0071 for the Treatment of Hospitalized Patients with Steroid -Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510582-42-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[196]	EUCT-2023-504686-23-00	CTIS: EUCT-2023-504686-23-00. A PHASE-2B, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL TO EVALUATE THE ACTIVITY AND SAFETY OF INEBILIZUMAB IN ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS AND ASSESS MARKERS OF DISEASE (EXTINGUISH). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504686-23-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[197]	EUCT-2023-504624-25-00	CTIS: EUCT-2023-504624-25-00. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[198]	EUCT-2023-504466-28-00	CTIS: EUCT-2023-504466-28-00. A Phase I/II, open-ended, adaptative, open label dose escalation and expansion clinical trial to evaluate the efficacy and safety of unilateral intracochlear injection of SENS-501 using an injection system in children with severe to profound hearing loss due to Otoferlin gene mutations. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504466-28-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[199]	EUCT-2023-506467-34-00	CTIS: EUCT-2023-506467-34-00. A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Higher Dose of Ocrelizumab in Adults With Relapsing Multiple Sclerosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506467-34-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[200]	EUCT-2023-506429-13-00	CTIS: EUCT-2023-506429-13-00. An Open-Label, Single-Arm 4-Year Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Ocrelizumab Treatment in Patients with Progressive Multiple Sclerosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506429-13-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[201]	EUCT-2024-519511-33-00	CTIS: EUCT-2024-519511-33-00. A Phase IIa Trial Evaluating the Efficacy of anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Engineered T-Cells in Patients With Systemic Sclerosis (SSc) Resistant to Immunosuppressive Drugs. SCLEROCAR. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-519511-33-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[202]	EUCT-2023-507313-94-00	CTIS: EUCT-2023-507313-94-00. An Open-Label, Parallel-Group Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of Ocrelizumab in Children and Adolescents with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507313-94-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[203]	EUCT-2023-506543-41-00	CTIS: EUCT-2023-506543-41-00. A Single Arm, Open Label Multicentre Extension Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Patients with Multiple Sclerosis Previously Enrolled in A F. Hoffmann-La Roche Sponsored Ocrelizumab Phase IIIb/IV Clinical Trial. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506543-41-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[204]	EUCT-2022-502317-29-00	CTIS: EUCT-2022-502317-29-00. A Phase II, Open-Label, Multi-Drug, Multi-Center, Master Protocol to Evaluate the Efficacy and Safety of Novel Immunomodulators as Monotherapy and in Combination with Anticancer Agents in Participants with Advanced Hepatobiliary Cancer (GEMINI-Hepatobiliary). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502317-29-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[205]	EUCT-2023-506515-18-00	CTIS: EUCT-2023-506515-18-00. A Phase IIIB Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of a Higher Dose of Ocrelizumab in Adults with Primary Progressive Multiple Sclerosis. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506515-18-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[206]	EUCT-2023-506986-74-00	CTIS: EUCT-2023-506986-74-00. An Open-Label, Multicenter, Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination with Polatuzumab Vedotin in Patients with B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506986-74-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[207]	EUCT-2023-507960-38-00	CTIS: EUCT-2023-507960-38-00. A randomized, single-blind trial to evaluate the safety and efficacy of apraglutide in subjects with Grade II to IV (MAGIC) steroid refractory gastrointestinal (GI) acute graft versus host disease on best available therapy. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507960-38-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[208]	EUCT-2023-510248-19-00	CTIS: EUCT-2023-510248-19-00. A Randomised, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab Compared to Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in Patients Receiving Standard of Care Therapy (MANDARA Study). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510248-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[209]	EUCT-2022-500281-10-02	CTIS: EUCT-2022-500281-10-02. An Open-label, Dose-Finding, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of a Single Intravenous Dose of LY3884961 in Subjects with Peripheral Manifestations of Gaucher Disease. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500281-10-02 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[210]	EUCT-2023-505436-35-00	CTIS: EUCT-2023-505436-35-00. MorningLyte: A Phase III randomized, open-label, international, multicenter study evaluating the efficacy and safety of mosunetuzumab plus lenalidomide in comparison to anti-CD20 monoclonal antibody plus chemotherapy in subjects with previously untreated FLIPI 2-5 follicular lymphoma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505436-35-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[211]	EUCT-2023-506250-20-00	CTIS: EUCT-2023-506250-20-00. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, ADAPTIVE PHASE III TRIAL TO. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506250-20-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[212]	EUCT-2022-501710-62-02	CTIS: EUCT-2022-501710-62-02. TRANSCRIPT: An open label, controlled, randomized multicentric international study evaluating the benefit of autologous stem cell transplantation after complete response in frontline setting patients with T cell-lymphoma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501710-62-02 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[213]	EUCT-2023-505187-11-00	CTIS: EUCT-2023-505187-11-00. Microdystrophin (GNT0004) Gene Therapy Clinical Trial in Duchenne Muscular Dystrophy: A phase I/II/III study with a dose determination part followed by an efficacy and safety evaluation, quadruple blind placebo-controlled part and then by a long term safety follow up part, in ambulant boys. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505187-11-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[214]	EUCT-2023-506641-35-00	CTIS: EUCT-2023-506641-35-00. A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506641-35-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
CTIS (Fortsetzung)			
[215]	EUCT-2025-522052-13-00	CTIS: EUCT-2025-522052-13-00. Framework for Optimizing, Refining, and Unifying Management of HSCT in Pediatric ALL. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522052-13-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[216]	EUCT-2023-507419-37-00	CTIS: EUCT-2023-507419-37-00. A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of isatuximab (SAR650984) in combination with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with high-risk smoldering multiple myeloma. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507419-37-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[217]	EUCT-2022-500266-10-00	CTIS: EUCT-2022-500266-10-00. A double-blind, randomized, placebo-controlled, interventional, multicenter, phase III clinical trial to investigate the safety and efficacy of ABCB5-positive mesenchymal stromal cells (ABCB5+ MSCs) on epidermolysis bullosa (EB). [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500266-10-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[218]	EUCT-2023-507180-19-00	CTIS: EUCT-2023-507180-19-00. International, multicenter, open-label, treatment extension study in patients with multiple myeloma who are still benefitting from isatuximab-based therapy following completion of a Phase 1, 2, or 3 parental study. [online]. Stand: 00.00.0000. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507180-19-00 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
EU-CTR			
[219]	2010-018289-21	EU-CTR: 2010-018289-21. Clinical, laboratory and ultrasound markers for the prediction of the response on the pulse-dose treatment by intravenous glucocorticoids in patients with endocrine orbitopathy. [online]. Stand: 25.02.2010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018289-21 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Intervention
[220]	2015-002127-26	EU-CTR: 2015-002127-26. Randomized, single-blind, controlled study of the anti-BAFF antibody belimumab or methylprednisolone treatment in hyperthyroid Graves' disease (GD) and active orbitopathy (GO). [online]. Stand: 13.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002127-26 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Intervention

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
EUCTR (Fortsetzung)			
[221]	2013-001196-20	EU-CTR: 2013-001196-20. PROSPECTIVE STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF TWO DIFFERENT DOSES OF INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE IN THE TREATMENT OF ACUTE DYSTHYROID OPTIC NEUROPATHY. [online]. Stand: 24.09.2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001196-20 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Patientenpopulation
[222]	2012-001910-40	EU-CTR: 2012-001910-40. The effect of intravenous glucocorticoids on the tearfilm in eyes with thyroid-associated ophthalmopathy. [online]. Stand: 06.06.2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001910-40 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Intervention
[223]	2007-003910-33	EU-CTR: 2007-003910-33. Randomized controlled study of rituximab and steroid treatment in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). [online]. Stand: 19.11.2007. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003910-33 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Intervention
[224]	2014-000113-31	EU-CTR: 2014-000113-31. A randomized, double-masked, placebo-controlled, efficacy and safety study of RV 001, an insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) antagonist antibody (fully human), administered every 3 weeks(...). [online]. Stand: 14.07.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000113-31 [Zugriff: 15.12.2025]. 0000	Intervention

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 4-54 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 4-54 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.

Entfällt.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
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 (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Es wurden keine relevanten Studien identifiziert

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Entfällt	

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: Ergebnigesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

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:
