

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Toripalimab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus,
Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel)

Vom 2. Juli 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	12
5.1	Stellungnahme der LEO Pharma GmbH	12
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	18
5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.	22
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25
5.5	Stellungnahme der AIO, DGHO und DGVS	28
D.	Anlagen	40
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	40

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
-----------	---	-----------

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1303/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.09.2026 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Toripalimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Toripalimab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Toripalimab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Toripalimab
- **Handelsname:** Loqtorzi
- **Therapeutisches Gebiet:** Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** LEO Pharma GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-01-15-D-1273

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 435,43 kB)

Modul 2

(PDF 382,65 kB)

Modul 3

(PDF 1,71 MB)

Modul 4

(PDF 1,26 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 6,50 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,27 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Toripalimab (Loqtorzi)

Loqtorzi wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 ; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10)

- b. Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel: Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Stand der Information: August 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 543,60 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,75 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2026
 - Mündliche Anhörung: 26.05.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2026 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Toripalimab - 2026-01-15-D-1273*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.05.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Toripalimab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.01.2026 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Mai 2026 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Toripalimab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
LEO Pharma GmbH	06.05.2026
MSD Sharp & Dohme GmbH	29.04.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.	30.04.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2026
AIO – Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	07.05.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
LEO Pharma GmbH						
Herr Dambacher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Pfeifer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Rylova	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Genet	ja	ja	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Abromeit	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Cvejic	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Krüger-Szabo	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGVS						
Herr PD Dr. Thuss-Patience	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der LEO Pharma GmbH

Datum	06. Mai 2026
Stellungnahme zu	Toripalimab (LOQTORZI®)
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt die LEO Pharma GmbH Stellung zu der am 15.04.2026 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Toripalimab (LOQTORZI®) in der Indikation der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Vorgangsnummer 2026-01-15-D-1273) [1]. Gemäß der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet richtet sich die zVT nach dem Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status und umfasst entweder eine Immuncheckpoint Inhibitor (ICI)-basierte Kombinations-therapie (Nivolumab oder Pembrolizumab jeweils mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemo-therapie oder Nivolumab mit Ipilimumab) oder Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) [2]. Wie von LEO Pharma im vorgelegten Dossier dargestellt, stellt die in der Zulassungsstudie JUPITER-06 eingesetzte Kombination aus Paclitaxel und Cisplatin daher keine der vom G-BA anerkannten zVT dar. Entsprechend kann für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel aus formalen Gründen kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Gleichwohl trägt Toripalimab zur Verbesserung der Versorgungssituation und zur Schließung bestehender therapeutischer Lücken bei. Nachstehend erfolgt daher die Einordnung des medizinischen Versorgungsbedarfs und des Stellenwerts von Toripalimab in der klinischen Versorgung im vorliegenden Anwendungsgebiet.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Einordnung des medizinischen Versorgungsbedarfs und des Stellenwerts von Toripalimab im Anwendungsgebiet Für das vorliegende Anwendungsgebiet besteht ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf. Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist durch eine hohe Krankheits- und Symptomlast sowie eine ungünstige Prognose mit niedrigen Überlebensraten gekennzeichnet. Ein Großteil der Patienten wird erst in einem fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert, in dem kurative Therapieoptionen nicht mehr zur Verfügung stehen. Die Therapie erfolgt somit überwiegend im	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Loqtorzi mit dem Wirkstoff Toripalimab. Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
palliativen Setting mit dem Ziel, das Überleben zu verlängern und zugleich eine möglichst stabile Lebensqualität zu erhalten. Die bestehenden systemischen Therapien adressieren diesen Bedarf nur eingeschränkt. Angesichts der schlechten Prognose und der hohen Krankheitslast besteht daher weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf an wirksamen Erstlinientherapien, die unabhängig vom PD-L1-Status eingesetzt werden können und das therapeutische Spektrum sinnvoll erweitern. Vor diesem Hintergrund stellt die Therapie mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel eine relevante Ergänzung des bestehenden therapeutischen Spektrums dar. Toripalimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Programmed-Cell-Death-1 (PD-1)-Rezeptor und wurde am 19.09.2024 von der Europäischen Kommission zur Anwendung in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die oben genannte Indikation zugelassen. Mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel steht eine immunonkologische Erstlinientherapie zur Verfügung, deren klinisches Potenzial in der Zulassungsstudie JUPITER-06 gezeigt werden konnte. Trotz ausschließlich asiatischer Studienpopulation sind die Ergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext als übertragbar anzusehen, da Behandlungsschemata, PD-L1-Expression sowie die eingesetzte Kombinationschemotherapie von Cisplatin und Paclitaxel in Europa eine geeignete Alternative zur Standardkombination mit 5-Fluorouracil sind und somit als vergleichbar gelten. Dies wird durch pharmakokinetische und biomarkerbezogene Daten, eine aktuelle Meta-Analyse zu Anti-PD-(L)1-Therapien sowie vorherigen Bewertungen des G-BA gestützt [3, 4]. Die Ergebnisse der Studie JUPITER-06 zeigten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um etwa 4,8 Monate unter Toripalimab (17,7 vs. 12,9 Monate). Zudem war das Sterberisiko unter Toripalimab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um 28 % reduziert (Hazard Ratio = 0,72 [95%-Konfidenzintervall: 0,58; 0,88]; p = 0,00156). Trotz der Intensität der kombinierten Behandlung blieb die allgemeine und tumorspezifische Symptomlast über den Behandlungsverlauf stabil. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Therapiesituation von hoher Bedeutung, in der der Erhalt der Lebensqualität ein zentrales Behandlungsziel darstellt.	Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen in Abhängigkeit von der Tumorzell-PD-L1 Expression unterschieden: a) Erwachsene mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus <u>mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10</u>; Erstlinientherapie b) Erwachsene mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die <u>keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen</u>; Erstlinientherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientenpopulation a) Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, Nivolumab in

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Sicherheitsprofil von Toripalimab entspricht dem bekannten Wirkmechanismus von PD-1-Inhibitoren. Immunvermittelte Nebenwirkungen sind in der Fachinformation umfassend beschrieben und durch etablierte Überwachungs- und Behandlungsstrategien in der klinischen Praxis gut handhabbar. Von besonderer Bedeutung ist, dass der Therapieeffekt von Toripalimab unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus nachgewiesen wurde. Toripalimab stellt die einzige Therapieoption dar, die Patienten mit einem Tumor Proportions Score (TPS) < 1 % bzw. einem Combined Positive Score (CPS) < 10 die Vorteile einer Checkpoint-Inhibition ermöglichen. Auch bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression liegt der beobachtete Effekt in einer ähnlichen Größenordnung, wie sie aus Studien zu anderen zugelassenen PD-1-basierten Kombinationstherapien bekannt ist. Die zugelassene Kombination von Toripalimab basiert zudem auf einem Chemotherapie-Backbone ohne Fluoropyrimidin. Dadurch steht eine Erstlinienoption zur Verfügung, die nicht auf 5-Fluorouracil angewiesen ist und damit grundsätzlich für Patienten mit bekannten Kontraindikationen gegenüber Fluoropyrimidin, wie einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel, eine Therapieoption darstellt. Damit steht auch für Patienten mit hoher PD-L1-Expression eine weitere relevante Therapiealternative zur Verfügung. Da die Anwendung von Toripalimab nicht an einen bestimmten PD-L1-Expressionsstatus gebunden ist, ist ein vorgelagerter PD-L1-Test keine formale Voraussetzung für den Therapiebeginn. Somit kann eine Erstlinien-Checkpoint-Inhibition unabhängig vom Vorliegen des Testergebnisses initiiert werden. Die versorgungsrelevante Bedeutung von Toripalimab wird durch aktuelle Leitlinien bestätigt. In der Onkopedia-Leitlinie (Oktober 2025) wird Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel explizit als Erstlinienoption für das metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus empfohlen – unabhängig von der PD-L1-Expression [5]. Zusätzlich unterstreicht die Bewertung im Rahmen der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) mit einem Score von 4 (Hinweis auf einen hohen klinischen Nutzen im nicht-kurativen Setting) den klinischen Stellenwert der Therapie im nicht-kurativen Setting [6]. Insgesamt stellt Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel eine zusätzliche Therapieoption in der Erstlinientherapie des inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten	Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bestimmt. Für die Patientenpopulation b) wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil bestimmt. Für beide Patientengruppen legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT JUPITER-06 vor, in der Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel verglichen wurde. Die Daten der Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder für Patientenpopulation a) noch für b), entspricht. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus dar, die zur Verlängerung des Überlebens, zur Verbesserung der Krankheitskontrolle sowie zum Erhalt der Lebensqualität beiträgt und damit eine bestehende Versorgungslücke im klinischen Alltag schließt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: / Vorgeschlagene Änderung: /	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Toripalimab (Ösophaguskarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung*. [online]. 2026 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9520/2026-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Toripalimab_D-1273.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-161*. [unveröffentlicht]. 2025.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* [online]. 2025 [Zugriff: 28.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8270/2025-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tislelizumab_D-1148.pdf.
4. Ajani J, Zhan L, Kadva A, et al. *Efficacy and Safety of Anti-PD-(L)1 Treatments: A Systematic Review and Meta-Analysis of Asian vs Non-Asian Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma*. *Gastro Hep Adv*. 2026; 5 (2): 100843. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2025.100843>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). *Ösophaguskarzinom; Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
6. European Society for Medical Oncology (ESMO). *ESMO-MCBS Scoreboard; Toripalimab JUPITER-06* [online]. 2024 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=455>.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	30.04.2026
Stellungnahme zu	Toripalimab/ Loqtorzi®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *MSD Sharp & Dohme GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Anmerkungen zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen In der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG erfolgt die Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zur Nutzenbewertung von Tislelizumab. MSD ist der Ansicht, dass die Angaben zur Anzahl der Patient:innen in der Zielpopulation aus weiteren vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ebenfalls in den Kontext gesetzt werden sollten, um eine konsistente Betrachtung im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erzielen. So legte der G-BA in beiden Verfahren zu Nivolumab (2022) eine Patientenzahl von 920 – 1.580 und im Verfahren zu Pembrolizumab (2022) für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine Patientenzahl von 170 – 280 [1-3] fest. Die Anwendungsgebiete beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinie unterscheiden sich in Abhängigkeit von PD-L1 Scoringmethoden (CPS vs. TPS vs. TAP) und zulassungsbedingten Schwellenwerten. Ungeachtet der Unterschiede in den PD-L1 Scoringmethoden und den zulassungsbedingten Schwellenwerten können die Indikationen zueinander in den Kontext gebracht werden und sind gerade deshalb für das Verfahren von Toripalimab relevant.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab). 2022
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie). 2022
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie). 2022

5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.

Datum	30. April 2026
Stellungnahme zu	Toripalimab / LOQTORZI
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2026 zwei Nutzenbewertungen zu Toripalimab veröffentlicht. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet: Toripalimab wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Einordnung in den therapeutischen Kontext Die Studie JUPITER-06 ist aufgrund der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) formal nicht geeignet, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Dennoch liefert die Studie wichtige Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Toripalimab: Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Krankheitskontrolle und Erhaltung der Lebensqualität, und zwar unabhängig von der PD-L1-Expression. Toripalimab kann somit zur Verbesserung der Versorgungssituation und zur Schließung bestehender therapeutischer Lücken beitragen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2026
Stellungnahme zu	Toripalimab (Loqtorzi)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2026 eine Nutzenbewertung zu Toripalimab (Loqtorzi) von LEO Pharma GmbH veröffentlicht. Toripalimab ist für Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Der G-BA unterteilt in Erwachsene, die 1) eine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie, sowie Erwachsene, die 2) keine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$) oder Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10) für 1), und Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil für 2) fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen für beide Patientengruppen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht keinen Zusatznutzen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

5.5 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGVS

Datum	6. Mai 2026
Stellungnahme zu	Toripalimab
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Toripalimab (Lorqtorzi®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung zur systemischen Therapie mit einem neuen Immuncheckpoint-Inhibitor beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Toripalimab ist in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung des inoperabel fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus zugelassen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Toripalimab <table> <tr> <th rowspan="2">Sub- gruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis- sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis- sicherheit</th></tr> <tr> <td>PD-L1 positiv</td><td>Nivolumab + Chemotherapie Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Chemotherapie</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>PD-L1 negativ</td><td>Cisplatin in Kombination mit 5FU</td><td>nicht belegt</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie Unsere Anmerkungen sind: - Der Standard in der systemischen Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist abhängig von der PD-L1 Expression. Optionen in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus sind: - PD-L1 mit TC/TPS <1% oder CPS <10: Platin/Fluoropyrimidin				Sub- gruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	PD-L1 positiv	Nivolumab + Chemotherapie Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-	PD-L1 negativ	Cisplatin in Kombination mit 5FU	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.	
Sub- gruppen	ZVT	pU				IQWiG																					
		Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit																						
PD-L1 positiv	Nivolumab + Chemotherapie Nivolumab + Ipilimumab Pembrolizumab + Chemotherapie	nicht belegt	-	nicht belegt	-																						
PD-L1 negativ	Cisplatin in Kombination mit 5FU	nicht belegt	-	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

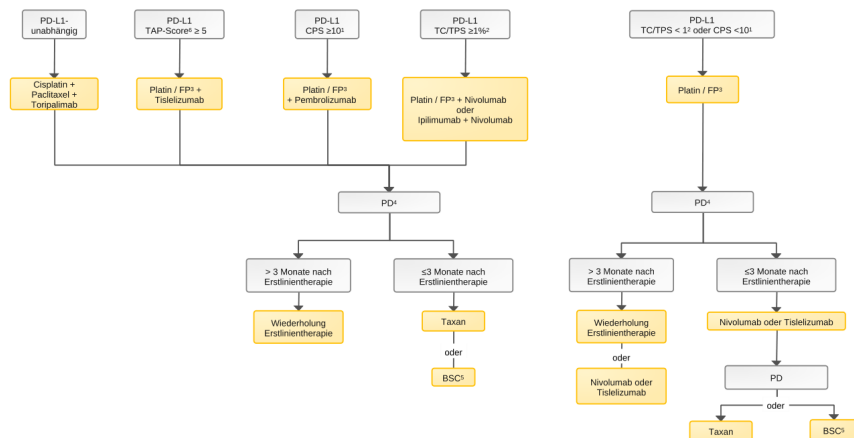
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ PD-L1 mit TC/PS $\geq 1\%$: Platin/Fluoropyrimidin + Nivolumab oder + Ipilimumab / Nivolumab ○ PD-L1 mit TAP ≥ 5: Platin/Fluoropyrimidin + Tislelizumab ○ PD-L1 mit CPS ≥ 10: Platin/Fluoropyrimidin + Pembrolizumab • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die in China durchgeführte, randomisierte Phase-III-Studie JUPITER-06 zum Vergleich von Cisplatin / Paclitaxel + Toripalimab vs. Cisplatin / Paclitaxel + Placebo. • Toripalimab führte zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Schwere unerwünschte Ereignisse traten etwas häufiger im Toripalimab- als im Placebo-Arm auf. Bei den Parametern des Patient-Reported-Outcome und der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. • Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er fokussiert auf methodische Punkte. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Toripalimab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) diese Bewertung: 4 Toripalimab ist ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor mit Wirksamkeit in der Immunchemotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Aktuell ist Toripalimab der einzige unabhängig vom PD-L1-Status zugelassene PD-1 Inhibitor und ist somit bei Pat. mit fehlender PD-L1-Expression geeignet. Die Quantifizierung eines Zusatznutzens ist durch das Fehlen direkt vergleichender Daten mit dem aktuellen Standard nicht möglich. Der Einsatz in der Versorgung ist durch die Kombination mit Cisplatin / Paclitaxel begrenzt.	
2. Einleitung Ösophaguskarzinome machen in Deutschland ca. 1% aller malignen Erkrankungen und ca. 2% aller krebisbedingten Todesfälle aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Der Therapiestandard bei Pat. mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hat sich in den letzten Jahren durch die Hinzunahme der Immuncheckpoint-Inhibitoren grundlegend verändert [2, 3]. Ein Therapiealgorithmus für metastasierte Plattenepithelkarzinome ist in der Abbildung dargestellt [3].

Algorithmus für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus im Stadium IV



Legende:

¹ Kombiniertes Score aus Tumorzellen und Immunzellinfiltrat

² Gibt das Verhältnis der PD-L1-positiv gefärbten Tumorzellen bezogen auf alle vitalen Tumorzellen (%) an

³ Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folsäure oder Capecitabin)

⁴ Progrediente Erkrankung

⁵ Best Supportive Care

⁶ Der TAP-Score wird als Prozentsatz der gesamten Tumorfäche angegeben, die PD-L1-exprimierende Tumor- und Immunzellen enthält

Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand der Pat. und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz, die Toxizität der geplanten Therapie und ggf. systemische Vortherapien im nicht-metastasierten Stadium zu berücksichtigen. Differenziert wird nach der Expression von PD-L1. Hierbei ist zu beachten, dass die Quantifizierung der PD-L1-Expression in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Skalen erfolgte.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Toripalimab ist ein PD-1-Inhibitor. Daten zur Erstlinientherapie mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin + Paclitaxel sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Tabelle 2: Toripalimab beim fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, Erstlinientherapie <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie¹</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>RR²</th><th>PFÜ³ HR⁴</th><th>ÜL⁵ HR⁸</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>JUPITER-06 [4, 5]</td><td>Plattenepithelkarzinom</td><td>Cisplatin + Paclitaxel + Placebo</td><td>Cisplatin + Paclitaxel + Toripalimab</td><td>514</td><td>52,1 vs 69,3 p < 0,00001</td><td>5,5 vs 5,7⁶ 0,58⁷ p < 0,00001</td><td>12,9 vs 17,7 0,72 p = 0,00156</td></tr> </tbody> </table> ¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate, in %; ³ PFÜ – krankheitsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;							Studie ¹	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁸	JUPITER-06 [4, 5]	Plattenepithelkarzinom	Cisplatin + Paclitaxel + Placebo	Cisplatin + Paclitaxel + Toripalimab	514	52,1 vs 69,3 p < 0,00001	5,5 vs 5,7 ⁶ 0,58 ⁷ p < 0,00001	12,9 vs 17,7 0,72 p = 0,00156	
Studie ¹	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ HR ⁴	ÜL ⁵ HR ⁸																
JUPITER-06 [4, 5]	Plattenepithelkarzinom	Cisplatin + Paclitaxel + Placebo	Cisplatin + Paclitaxel + Toripalimab	514	52,1 vs 69,3 p < 0,00001	5,5 vs 5,7 ⁶ 0,58 ⁷ p < 0,00001	12,9 vs 17,7 0,72 p = 0,00156																

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Toripalimab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat die Immunchemo- bzw. Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, jeweils orientiert an den spezifischen Zulassungsbestimmungen. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften, in denen eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie als Standard empfohlen wird.	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen in Abhängigkeit von der Tumorzell-PD-L1 Expression unterschieden: a) Erwachsene mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie b) Erwachsene mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinien-therapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patientenpopulation a) Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bestimmt.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die in China durchgeführte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie JUPITER-06. Der finale Datenschnitt erfolgte am 23. Februar 2023. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].	Für beide Patientengruppen legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT JUPITER-06 vor, in der Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel verglichen wurde.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimary Endpunkte der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Toripalimab. Die 3-Jahres-Überlebensrate im Toripalimab-Arm lag bei 29,7%, im Placebo-Arm bei 19,9%.	Die Daten der Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder für Patientenpopulation a) noch für b), entspricht. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist daher nicht belegt.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Remissionsrate / progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben (PFS) war koprimary Studienendpunkt. Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Toripalimab. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit unterscheidet sich nicht, eine Separation der Effekte tritt erst nach etwa 6 Monaten ein []. Die Ansprechrate lag im Toripalimab höher als im Kontrollarm. Die Rate kompletter Remissionen wird in Modul 4 des Dokuments mit 11,7 vs 7,0% angegeben.	Die Daten der Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder für Patientenpopulation a) noch für b), entspricht. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erfasst. Hierbei zeigten sich in der tabellarischen Zusammenstellung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.	Die Daten der Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder für Patientenpopulation a) noch für b), entspricht. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichs-therapie nicht umgesetzt und es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist daher nicht belegt.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten etwas häufiger häufiger im Toripalimab- als im Placebo-Arm auf, 75,1% vs 71,2%. Die Rate an neurologischen Nebenwirkungen aller Schweregrade lag in beiden Armen über 40%. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war im Toripalimab-Arm erhöht, 21,0 vs 13,6%.	Die Daten der Studie sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder für Patientenpopulation a) noch für b), entspricht. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichs-therapie nicht umgesetzt und es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist daher nicht belegt.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er wurde ohne die Beteiligung medizinischer Fachexpert*innen und ohne Patientenvertretung erstellt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Toripalimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die palliative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6]. ESMO-MCBS v1.1 für Toripalimab: 4	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	6. Kombinationstherapie Toripalimab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	7. Diskussion Die Prognose von Pat. mit inoperabel fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hat sich in den letzten Jahren durch die Hinzunahme der Immuncheckpoint-Inhibitoren signifikant verbessert. Die Prognose von Pat. mit inoperabel fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC) hat sich in den letzten Jahren durch die Hinzunahme der Immuncheckpoint-Inhibitoren signifikant verbessert. In einer Metaanalyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien mit 6.672 Patienten zeigten die Erstlinien mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren +	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chemotherapie beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren, metastasierten ESCC: über Patientengruppen hinweg ein gutes HR um 0,68 (32 % ↓ Sterberisiko) [7]. Toripalimab ist ein weiterer PD-1-Inhibitor. Durch die Hinzunahme von Toripalimab zu Chemotherapie wurden die Ansprechraten erhöht, progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit verlängert. Das entspricht den bisher vorliegenden Ergebnissen mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren: - Chemotherapie: das zytostatische Regime mit Cisplatin + Paclitaxel entspricht nicht dem deutschen Standard. Die hohen Polyneuropathie-Raten können die Lebensqualität nachhaltig negativ beeinflussen. - Indikation - Subpopulationen: Eine derzeit schwierige Situation in der Versorgung ist durch die unterschiedlichen Zulassungsbedingungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression und in Abhängigkeit vom jeweils eingesetzten Score entstanden. Die Zulassung von Toripalimab umfasst alle Pat., unabhängig von der PD-L1-Expression. Das vereinfacht die Indikationsstellung und erlaubt die Loslösung von diesem nicht perfekten Biomarker. Dies kann aber auch zur Behandlung und zu erhöhter Toxizität bei Pat. führen, die mit nur geringer Wahrscheinlichkeit von dem Immuncheckpoint-Inhibitor profitieren. Der Anteil PD-L1-negativ getesteter Patienten in der JUPITER-06-Studie ist relativ klein (nur ca. 30%) und damit nur begrenzt aussagekräftig. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben (Toripalimab versus Placebo) bei PD-L1 CPS <1 wird in der finalen OS-Publikation mit 0.90 (0.55–1.48) angegeben [5].	

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Toripalimab ist ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor mit Wirksamkeit in der Immunchemotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Die Quantifizierung eines Zusatznutzens ist durch das Fehlen direkt vergleichender Daten mit dem aktuellen Standard nicht möglich. Der Einsatz in der Versorgung ist durch die Kombination mit Cisplatin / Paclitaxel begrenzt. Die personalisierte Therapieentscheidung muss neben dem PD-L1-Status vor allem Patientencharakteristika, Komorbiditäten und Verträglichkeit der Chemo/Immuntherapie und Chemotherapie berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Oktober 2025. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guide/line/html/index.html>
4. Wang ZX, Cui C, Yao J et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. Cancer Cell 2022;40:277-288.e3. [DOI:10.1016/j.ccell.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007)
5. Chen YX, Jin Y, Chen YK et al.: Final overall survival analysis and exploratory biomarker study from JUPITER-06: a randomized phase III trial of toripalimab plus chemotherapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. Ann Oncol S0923-7534(26)00014-1. DOI: [10.1016/j.annonc.2026.01.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.01.005)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. Beshr M, Shembesh RH, Salama AH et al.: PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced, unresectable esophageal squamous-cell carcinoma: A meta-analysis of their effects across patient subgroups. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2025.104876](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104876)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Toripalimab (D-1273)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Mai 2026

von 12:00 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Herr Dambacher

Herr Pfeifer

Frau Rylova

Frau Genet

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr PD Dr. Thuss-Patience

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Krüger-Szabo

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Abromeit

Frau Cvejic

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erneut herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren mit der zweiten Anhörung zu Toripalimab fort, jetzt Anwendungsgebiet B. Das ist die Erstlinie des inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. April dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben vom pharmazeutischen Unternehmer LEO Pharma GmbH, eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat MSD Sharp & Dohme GmbH eine Stellungnahme abgegeben und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer LEO Pharma müssten anwesend sein Herr Dambacher, Herr Pfeifer, Frau Rylova und Frau Genet, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr PD Dr. Thuss-Patience und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Abromeit und Frau Cvejic, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Krüger-Szabo, sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Dambacher, bitte.

Herr Dambacher (LEO Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, auch in dieser Indikation einleiten zu dürfen. Da wir direkt aus der vorherigen Anhörung zu Toripalimab kommen und Ihnen das Team bereits bekannt ist, halte ich die Vorstellung kurz. Ich bin Florian Dambacher, zu meinem Team zählen weiterhin Herr Stefan Pfeifer, Frau Svetlana Rylova und Frau Astrid Genet, jeweils mit unveränderten Zuständigkeiten.

Wir sprechen nun über Toripalimab in der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Auf zwei zentrale Aspekte möchten wir eingehen: den therapeutischen Bedarf und den Stellenwert von Toripalimab in diesem Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine schwere Erkrankung, die häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Viele Patienten befinden sich dann bereits in einer palliativen Behandlungssituation, also ohne Aussicht auf Heilung, mit begrenzter Lebenserwartung und einer hohen Krankheits- und Symptomlast. Vor diesem Hintergrund ist die Verfügbarkeit wirksamer Therapien von zentraler Bedeutung, insbesondere solcher, die das Überleben verlängern und gleichzeitig die Krankheitslast wirksam stabil halten.

Die derzeit verfügbaren Erstlinientherapien tragen jedoch nicht für alle Patienten gleichermaßen zu einer adäquaten Versorgung bei. Bestehende Optionen sind entweder vom PD-L1-Status abhängig oder basieren auf Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, die aufgrund von Kontraindikationen oder eingeschränkter Verträglichkeit nicht in allen Fällen eingesetzt werden kann. Entsprechend besteht für die Erstlinie weiterhin ein relevanter ungedeckter therapeutischer Bedarf. Vor diesem Hintergrund stellt Toripalimab aus klinischer

und versorgungsbezogener Perspektive eine wertvolle Erweiterung des Therapiespektrums dar.

Von besonderer Bedeutung ist, dass der Therapieeffekt von Toripalimab unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus nachgewiesen wurde. Somit stellt Toripalimab die einzige Therapieoption eines Immuncheckpoint-Inhibitors für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status dar. Aus diesem Grund ist auch kein vorgelagerter PD-L1-Test notwendig und die Therapie kann direkt gestartet werden. Die zugelassene Kombination von Toripalimab basiert zudem als einziger Immuncheckpoint-Inhibitor auf einem Chemotherapie-Backbone ohne Fluoropyrimidin.

Für die Nutzenbewertung stehen jedoch keine randomisierten Vergleichsdaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung, sodass die formale Einordnung auf Basis der gesetzlichen Anforderungen limitiert ist. Gleichzeitig liegt mit der Studie JUPITER-06 eine randomisierte Phase-III-Studie vor, die eine klinisch relevante Evidenz für das Wirksamkeitspotenzial von Toripalimab in dieser Patientengruppe liefert. Die Ergebnisse der Studie sind klar. Toripalimab verlängert das Gesamtüberleben um knapp 5 Monate und reduziert das Sterberisiko um rund 28 Prozent. Gleichzeitig bleibt die Symptomlast über den Behandlungsverlauf stabil. Der Therapieeffekt ist dabei unabhängig vom PD-L1-Status. Das Sicherheitsprofil entspricht dem bekannten Klasseneffekt der PD-L1-Inhibitoren und ist in der klinischen Praxis gut handhabbar.

Auf der Basis dieser klinischen Ergebnisse ergibt sich damit ein klarer patientenrelevanter Nutzen, ein Überlebensvorteil sowie eine stabile Symptomkontrolle. Für die Patienten bedeutet dies konkret mehr Zeit mit kontrollierter Erkrankung, für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status die erste zugelassene Therapiemöglichkeit eines Immuncheckpoint-Inhibitors. Damit erweitert Toripalimab das vorhandene Therapiespektrum in einer weiterhin sehr begrenzten Therapielandschaft. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und stehen gerne für die Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dambacher, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde der Bänke und Patientenvertretung. Gibt es Fragen? – Herr Schmidt vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie sind gemessen am deutschen Standard relativ spät in Deutschland in den Verkehr gekommen. Können Sie kurz sagen, welche Hintergründe es dafür gab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Pfeifer, bitte.

Herr Pfeifer (LEO Pharma): Hintergrund ist, dass in der Folge, als die Studie durchgeführt worden ist, die Einreichung bei der EMA durch den Hersteller Junshi Pharma erfolgt ist und dann noch die Herstellungsstätten auditiert worden sind. Das hat sich hinausgezögert. Insofern ist die Zulassung im September 2024 erfolgt. Wir haben das Präparat erst im Nachgang bei uns ins Portfolio bekommen. Das ist der Hintergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pfeifer. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Danke schön. Darf ich eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Schmidt: Ich möchte mich gerne an Herrn Thuss-Patience und Herrn Wörmann wenden. Das ist die erste PD-L1-agnostische Zulassung, die wir in diesem Anwendungsgebiet haben. In der Zulassungsstudie war der Anteil von PD-L1-negativen Patientinnen und Patienten relativ klein. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass sich in der Subgruppe für das Gesamtüberleben hier kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt hat. Darüber hinaus ist, wie auch der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt hat, eine andere Chemotherapie-Kombination eingesetzt worden, als wir das für den europäischen Standard hier bisher annehmen. Wie bewerten Sie als Kliniker vor diesem Hintergrund den therapeutischen

Stellenwert von Toripalimab, gerade bei den PD-L1-negativen Patienten in der deutschen Versorgungspraxis? Das würde mich interessieren. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können hier die Geschichte der Indikation für Immuncheckpoint-Inhibitoren an einem einzigen Krankheitsbild nachvollziehen. Wenn Sie sich die Zulassung für die anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren ansehen, dann haben wir 1 Prozent als Grenze, wir haben 5 Prozent und das haben wir auch noch mit einem anderen Score, dem TAP-Score, wo das Tumorfeld angeschaut wird und nicht einzelne Zellen, und dann haben wir 10 Prozent. Die Daten sind alle etwas unterschiedlich. Das passt, glaube ich, gut zu dem, was wir empfinden. In keiner dieser Studien ist ein Schwarz-Weiß-Phänomen, dass man sagen kann, das wirkt überhaupt nicht in der einen Gruppe, sondern es wirkt mehr in der einen als in der anderen Gruppe. Das wirkt sich zum Teil dann auf das OS aus.

Das zeigt deutlich, dass dieser Marker zwar der Standard geworden ist, weil er uns erlaubt, ihn in Zulassungsbedingungen zu definieren, aber das entspricht nicht der Biologie des Krankheitsbildes. Da gibt es ganz offensichtlich andere Marker und das muss ich jetzt nicht sagen. Wenn wir bei anderen über MSI-High und MSI-Low als Marker reden und es sogar eine bessere Charakterisierung gibt, dann haben wir als Kliniker bisher das Gefühl gehabt, dass es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die potenziell gut ansprechen kann, die wir aber nicht mit PD-L1-Expression allein identifizieren können. Die aber sonst in das Muster hineinfallen würden, wo wir vielleicht andere Marker haben, die passen würden, aber nicht die PD-L1-Expression. Das ist schwierig.

Dazu kommt, dass wir inzwischen wissen, dass die PD-L1-Expression in einem Tumor absolut heterogen ist. Wenn Sie einen Pathologen mit Erfahrung einen Schnitt darüber machen lassen, dann findet er eine hohe oder niedrige Expression. Auch das ist aus klinischer Sicht höchst unbefriedigend. Das heißt, die Rückmeldung von uns haben wir relativ intensiv in der Gruppe vorher diskutiert. Es ist sehr hilfreich, dass wir jetzt auch ein Medikament haben, das wir bei dieser kleinen Gruppe von Patienten potenziell einsetzen können, weil uns das biologisch und klinisch als sinnvoll erscheint.

Der zweite Punkt ist, dass wir das Problem mit Paclitaxel als Begleittherapie haben. Sie erinnern sich, wir haben hier schon angesprochen, dass wir eine kleine Gruppe von Patienten haben, die einen DPD-Polymorphismus haben. Das heißt, da können wir keine Fluoropyrimidine einsetzen, weil wir ein hohes Risiko für Neutropenien haben. Gerade zu Beginn von Covid ging das damals über die EMA los, dass sie als Standard auf der EU-Ebene verlangen, dass wir diese DPD-Diagnostik machen, was auch richtig ist, und wir damit eine kleine Gruppe aussortieren müssen, die nicht hineinpasst, weil sie wegen des hohen Nebenwirkungsrisikos kein Fluoropyrimidin bekommen darf.

Für die Patienten ist Paclitaxel grundsätzlich eine Option. Dazu kommt, dass, wenn mit 5-FU, was zum Teil schwierig zu geben ist, weil es eine Langzeitinfusion ist, die orale Therapie mit Capecitabin für Patienten mit einer Stenose des Ösophagus nicht zur Verfügung steht. Wenn wir keine zuverlässige Resorption haben, können wir denen das nicht als Tabletten oder als Kapseln geben.

Das heißt, auch hier gibt es eine kleine Gruppe von Patienten, die wir mit der Standardkombination nicht behandeln können. Da haben wir Paclitaxel als Alternative. Das ist nicht geliebt, Herr Thuss-Patience darf mir nachher widersprechen, weil wir ein Risiko haben, dass wir zwei Nebenwirkungen aufeinandersetzen, nämlich die neurologischen. Das Platinderivat kann eine neurologische Nebenwirkung machen, und Paclitaxel kann eine Polyneuropathie machen. Wir haben extra die neurologischen Nebenwirkungen in unserer Stellungnahme aufgeführt. Bei den beiden Armen lagen die bei über 40 Prozent, aber waren

nicht signifikant unterschiedlich und bei der Mehrzahl der Patienten formal nicht Grad 3 oder höher.

Was soll die Zusammenfassung sein? Ich glaube, die Gruppe von Patienten, bei der wir eine Lücke haben, ist nicht hoch. Aber wir haben eine Lücke bei einigen Patienten, die ich gerade charakterisiert habe, bei denen wir der Meinung sind, es wäre grundsätzlich hochwahrscheinlich, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren passen, vielleicht aufgrund von anderen Markern, und wo Fluoropyrimidine nicht zur Verfügung stehen. Das sind beides relevante Gruppen in dieser Gruppe, bei der wir sonst nichts zur Verfügung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Thuss-Patience, bitte.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ich kann dem allen nur zustimmen, was Herr Wörmann gesagt hat. Vielleicht als Ergänzung: Es ist nicht überraschend, dass Toripalimab auch wirkt. Es gibt Pembrolizumab, Nivolumab, Nivolumab / Ipilimumab und Tislelizumab, die alle eine Wirkung zeigen. Bei Tislelizumab ist der Unterschied bei PD-L1-Negativen nicht ganz so groß wie bei Pembrolizumab und Nivolumab. Aber es gibt auch andere Indikationen, wie die perioperative Therapie mit anderen Checkpoint-Hemmern beim Magenkarzinom, wo auch die PD-L1-Testung nicht mehr so relevant ist. Das ist Punkt 1.

Punkt 2, die Sicherheit der PD-L1-Testung: Das hat Herr Wörmann auch ausgeführt. Da gibt es skalare Studien, die zeigen, dass das ein nicht sehr valider Biomarker ist. Der ändert sich vor einer Chemotherapie, nach einer Chemotherapie, vom Primarius zur Metastase. Da stimmen die PD-L1-Positiven nur in ungefähr 60 bis 70 Prozent überein, wenn man den Primärtumor und gleichzeitig die Metastase testet. Da ist eine große Unsicherheit.

Dann der Punkt, wie groß die Patientengruppe ist, die PD-L1-negativ ist. Das sind 20 Prozent der Patienten, die beim Ösophaguskarzinom nicht PD-L1-positiv sind und die das Pech haben, wenn man sie an der falschen Stelle punktiert, negativ zu erscheinen und nach dem aktuellen Zulassungsstand keine Möglichkeit zu haben, einen Checkpoint-Hemmer zu bekommen und wir nicht genau wissen, ob die wirklich negativ wären.

Noch eine zweite Ergänzung: Die Checkpoint-Hemmer entwickeln sich weiter, mit anderen Bindungsstellen, die sind nicht alle identisch. Toripalimab bindet an PD-1, und was wir messen, ist PD-L1. Wie weit diese variable PD-L1-Expression wirklich valide ist, um das Ansprechen auf einen PD-1-Hemmer, der ja an einen anderen Rezeptor bindet, vorherzusagen – Also sprich: Es ist schon glaubhaft und valide, dass da auch eine Wirksamkeit bei den PD-L1-negativen Tumoren besteht.

Wie groß ist diese Gruppe? Das waren, wenn man mit verschiedenen Scores misst, einmal 90 Patienten, mit einem anderen Score 170 Patienten. Das ist schon eine relevante Gruppe. Es gibt auch Kurven, die zeigen, wenn man nur diese Gruppe betrachtet, dass eine Wirksamkeit besteht. Als Fazit würde ich sagen: Es ist bei den PD-L1-Positiven vergleichbar mit den vorhandenen Medikamenten, aber schließt die Lücke bei PD-L1 nicht valide testbaren Patienten.

Vielleicht noch ein Satz zum Chemotherapie-Backbone: In der Tat wird in Deutschland oft 5-FU- und Cisplatin oder 5-FU und Oxaliplatin verwandt. Die übliche Therapie ist sogar eher 5-FU- und Cisplatin. Es gab eine große deutsche Studie von der AIO, die das als Standardschema verwandt hat. Aber wenn man das kritisch überprüft, was die Daten für 5-FU Cisplatin sind, begibt man sich auf dünnes Eis; denn eigentlich ist Cisplatin nicht für das Ösophaguskarzinom zugelassen. Das ist auch eine offiziell nicht zugelassene Therapie. Wenn man schaut, welche Studie jemals gezeigt hat, dass die Chemotherapie das Überleben beim Ösophaguskarzinom verbessert, dann war das eine indische Studie, die Paclitaxel untersucht hat. Das ist das eigentliche Medikament, bei dem wirklich gezeigt wurde, dass es das Überleben verbessert.

Ich will damit nur sagen, man begibt sich mit der Standardtherapie auf relativ dünnes Eis. Cisplatin, Paclitaxel ist eine für Ösophagus nicht so doll verwandte Therapie, die man aber genauso gut verwenden könnte, und ist für andere Tumorentitäten eine bekannte Therapie.

Vom Wirksamkeitsspektrum her hat man keine Sorge, dass das eine nicht valide Vergleichstherapie wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss-Patience. – Herr Schmidt, ist die Frage beantwortet? Haben Sie eine Nachfrage?

Herr Schmidt: Danke, ich habe etwas für mich mitgenommen. Es ist scheinbar so, dass die Immuntherapien hier irgendwie doch alle relativ gleich wirksam sind. Das habe ich bei Ihnen mitgenommen. Da sehen Sie kaum Unterschiede. Hinsichtlich des Chemotherapie-Backbones muss man schauen, für welche Patienten das infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Gibt es weitere Fragen? Herr Broicher, bitte,

Herr Broicher: Wir haben eine Hintergrundfrage. Wir haben das so verstanden, dass Cisplatin plus Paclitaxel die Standardtherapie in China ist. Wir haben hier einen regionalen Unterschied zwischen den standardmäßig verwendeten Therapien. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen? Warum wird in einer Region der einen Kombination der Vorzug gegeben und in der anderen Region der anderen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? Herr Thuss-Patience, bitte.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ich glaube, es gibt keine biologischen Gründe, dass bei einer anderen Population ein anderes Chemotherapie-Backbone häufiger verwendet wird. Wie gesagt, auf der Basis der dünnen Datenlage hat man da dann damit sehr gute Erfahrungen gemacht. Es gibt auch bezüglich der Wirksamkeit von Checkpoint-Hemmern Überlegungen, ob es Unterschiede zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten gibt. Es gibt eine große Metaanalyse, die zeigt, dass es keine wirklichen Unterschiede in der Wirksamkeit gibt, sodass ich glaube, dass das Gewohnheit ist und kein medizinisch-biologischer Hintergrund dahinter steckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss-Patience. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Vielen Dank. Ich glaube, Herr Wörmann hat sich gemeldet. Ich habe keine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es nur kurz ergänzen: Ich glaube, einer der wegweisenden medizinischen Onkologen war Professor Schmoll, erst in Hannover und dann in Halle. Er hat das Feld wesentlich geprägt und war 5-FU-Spezialist. Das war sein Forschungsgebiet. Er hat die 24-Stunden-Infusion erprobt. Er hat die Pharmakokinetik erforscht. Dann kam in der Folge die orale Therapie. Deshalb glaube ich, dass einzelne Personen schon über Jahrzehnte das Feld prägen. Wenn alle dann damit vertraut sind, dann ist das so. Was Herr Thuss-Patience angedeutet hat, wir kennen auch die indische Studie, was heißt kennen, sie ist irgendwo zitiert, in der Paclitaxel erwähnt wurde. Aber es war so etabliert, auch mit den Pumpen und allem, wie es funktioniert, auch im ambulanten Bereich nach kurzer Zeit. Deshalb glaube ich, dass es in Deutschland eine Tradition für Fluoropyrimidine gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Broicher, haben Sie weitere Fragen?

Herr Broicher: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine letzte Frage zum Versorgungskontext. Tislelizumab haben wir hier im Anwendungsgebiet als Letztes bewertet. Leider war es auch dort etwas schwierig wegen des TAP-Scores. Mich interessiert an die Kliniker gerichtet: Wie sieht der Stellenwert in der Praxis inzwischen aus? Die Nutzenbewertung ist noch nicht so lange her. Wie hat sich das bei uns etabliert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuss-Patience, bitte.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Sie meinen, wie sich der TAP-Score etabliert hat? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Schmidt: Nein, generell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Wirkstoff.

Herr Schmidt: Genau, der Wirkstoff.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Vielleicht ein Satz zu dem TAP-Score: Es wird visuell beurteilt. Bei diesen anderen Scores, PD-L1, CPS, muss man die Zellen zählen und einen Quotienten bilden. Die Pathologen sagen, das dauert circa 20, 25 Minuten. Bei dem TAP-Score betrachtet der Pathologe das Mikroskopfeld und schätzt das positiv gefärbte Gebiet ab. Das ist ein Score, der ungefähr fünf Minuten dauert, das auszuwerten und ist für zukünftige KI-Anwendungen viel brauchbarer. Es gibt Korrelationsarbeiten, dass die positiven Patientenpopulationen sehr gut übereinstimmen.

Wie hat sich Tislelizumab etabliert? Das ist ein Medikament, das genauso benutzt wird, und mit dem man Erfahrungen sammelt, auch in meiner Klinik beispielsweise. Das kennt man auch von anderen Indikationen, von der Lunge zum Beispiel. Jetzt probiert man das und schaut, ob man Unterschiede entdeckt. Manche Onkologen glauben, dass vielleicht andere Bindungsverhalten für Unterschiede eine Rolle spielen. Aber insgesamt war das richtig zusammengefasst, dass man momentan keine Vor- und Nachteile von den unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren sieht und die alle als gleichwertig betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss-Patience. – Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Sie haben viel die Erwägungen im Hintergrund dargelegt. Aber ich nehme mit, es wird eingesetzt. Sie sehen hier, wie vorhin theoretisch ausgeführt, eine Gleichwertigkeit.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. Herr Dambacher, ich gebe Ihnen das Wort für ein Fazit. Bitte schön.

Herr Dambacher (LEO Pharma): Herzlichen Dank für die gute Diskussion. Auf der Basis der klinischen Ergebnisse ergeben sich für Toripalimab ein klarer, patientenrelevanter Nutzen, ein Überlebensvorteil sowie eine stabile Symptomkontrolle. Für die Patienten bedeutet dies konkret mehr Zeit mit kontrollierter Erkrankung. Zudem ist Toripalimab als einziger Immuncheckpoint-Inhibitor für Patienten mit niedrigem PD-L1-Status zugelassen und erweitert somit das vorhandene Therapiespektrum. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dambacher, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Professor Wörmann und Herrn Dr. Thuss-Patience dafür, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Damit beende ich diese Anhörung. Wir werden das diskutieren, was hier besprochen worden ist. Damit beende ich auch den heutigen Sitzungsteil. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag, und wir fahren morgen früh mit der Sitzung des Unterausschusses fort. Bis dahin. Schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-161 Toripalimab

Stand: August 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Toripalimab

[inoperables fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Radio(chemo)therapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Tislelizumab: Beschluss vom 18.6.2025 - Nivolumab: Beschlüsse vom 20.10.2022 - Pembrolizumab: Beschluss vom 05.05.2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Toripalimab L01FF13 Loqtorzi	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ist indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin ¹ L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert.
Nivolumab	<u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)</u>

¹ Cisplatin Ribosepharm seit 12/2023 außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01FF01 Opdivo	Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert. Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-161 (Beratung nach § 35a SGB V)
Toripalimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	24
Referenzen	27

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESCC	Esophageal squamous cell carcinoma
irAEs	Immune-related adverse event
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRAEs	Treatment-related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Treatment-related mortality
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *Magen-, Ösophagus- und gastrointestinalen Übergangskarzinomen* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 16.06.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 5493 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein relevanter Cochrane Review identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Jin Z et al., 2023 [2].

PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis focus on PD-L1 expression level

Fragestellung

to study the clinical efficacy and toxicity of immunochemotherapy based on PD-1/PD-L1 compared with chemotherapy alone in the treatment of advanced ESCC, focusing on analyzing the influence of PD-L1 expression level.

Methodik

Population:

- Patients with advanced ESCC

Intervention:

- chemotherapy combined with immunotherapy based on PD-1/PD-L1

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS)
- Objective response rate (ORR), disease control Rate (DCR)
- Safety (treatment-related adverse event (TRAEs), immune-related adverse event (irAEs), treatment-related mortality (TRM)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Web of Science, and EMBASE

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 Specific data of five randomized controlled trials.

Study	Year	Histology	ICI	N1	N2	OS		PFS		TRAE	irAE	TRD
						HR	95% CI	HR	95% CI			
KEYNOTE-590	2021	ESCC	PEMBRO	274	274	0.72	0.60–0.88	0.65	0.54–0.78	364 versus 360	95 versus 43	9 versus 5
KEYNOTE-590	2021	EAC	PEMBRO	99	102	0.74	0.54–1.02	0.63	0.46–0.87			
ESCORT-1st	2021	ESCC	CAMRE	298	298	0.70	0.56–0.88	0.56	0.46–0.68	296 versus 288	252 versus 98	9 versus 11
CheckMate-648	2022	ESCC	NIVO	321	324	0.74	0.58–0.96	0.81	0.64–1.04	297 versus 275	-	5 versus 6
ORIENT-15	2022	ESCC	SINTI	327	332	0.63	0.51–0.78	0.56	0.46–0.68	321 versus 326	155 versus 81	9 versus 6
JUPITER-06	2022	ESCC	TORIPA	257	257	0.58	0.43–0.78	0.58	0.46–0.74	183 versus 158	95 versus 68	1 versus 2

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; CAMRE, camrelizumab; EAC, esophageal adenocarcinoma; ESCC, esophageal squamous cell carcinomas; HR, hazard ratio; ICI, immune checkpoint inhibitor; irAE, immune-related adverse event; N1, the number of immunochemotherapy patients; N2: the number of chemotherapy patients; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; PEMBRO, pembrolizumab; PFS: progression-free survival; SINTI, sintilimab; TORIPA, toripalimab; TRAE, treatment-related adverse event; TRD, treatment-related death.

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was assessed according to the Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions, and all the studies were of high quality

1 Supplementary Table 1. Risk of Bias Assessment: Based on the Cochrane Handbook.

Study	random sequence generation	allocation hiding	blindness of participants and personnel	blindness of result evaluations	incomplete result data	selective result reporting*	other sources of bias
KEYNOTE-590	+	+	+	+	+	?	+
CheckMate-649	+	+	?	+	+	?	+
ESCORT-1st	+	+	+	+	+	?	+
CheckMate-648	+	+	?	+	+	?	+
ORIENT-15	+	+	+	+	+	+	+
JUPITER-06	+	+	+	+	+	?	+

2 *Reporting bias due to selective reporting of results. The ORIENT-15 trial reported all our

3 endpoints and was assessed as low risk according to the Cochrane Handbook.

Studienergebnisse:

- Overall, the ORR was significantly higher in patients who received immunochemotherapy than in patients who received chemotherapy alone. Meta-analysis showed that the ORR was 2.05 times higher in the combination group than in the chemotherapy alone group (odds ratio (OR) = 2.05, 95% CI 1.68–2.50) (Figure 1A). Heterogeneity test $I^2 = 28\%$, $p = .24$, indicating no significant heterogeneity between studies.
- Disease control rates were significantly higher in the immunochemotherapy group than in the chemotherapy group alone, 1.54 times higher (OR = 1.54, 95% CI 1.22–1.95) (Figure 1B). Similarly, according to the results of heterogeneity test, there was no significant heterogeneity between studies ($I^2 = 0$, $p = .80$).
- All of the included clinical trials showed higher long-term survival rates with immunochemotherapy in advanced ESCC patients compared with chemotherapy alone, when PD-L1 expression levels were not differentiated. The meta-analysis showed that immunochemotherapy reduced the overall risk of death by 32% and the risk of disease progression or death by 38% in advanced ESCC patients compared with chemotherapy (OS: HR = 0.68, 95% CI 0.61–0.75; PFS: HR = 0.62, 95% CI 0.55–0.70, respectively) (Figure 2A,B). There was no significant heterogeneity was found between studies comparing OS and PFS ($I^2 = 0$, $p = .67$; $I^2 = 43\%$, $p = .14$, respectively).

- Safety: All clinical trials showed the incidence of the TRAEs and TRM. In addition, KEYNOTE-590 trial presented the incidence of the TRAEs and TRM for EAC and ESCC, which was included in the meta-analysis considering that adverse events were mostly multiorgan systemic. Compared with the chemotherapy group, the incidence of any grade or $\geq$ grade 3 TRAEs in the immunochemotherapy group was higher (OR = 1.74, 95% CI 1.32-2.29; OR = 1.32, 95% CI 1.00-1.75, respectively) (Figure S2A,B). In addition, the incidence of serious TRAEs, any grade irAEs, and $\geq$ grade 3 irAEs was reported in four studies respectively, and the incidence of immunochemotherapy group was significantly higher than that of chemotherapy group (OR = 1.65, 1.29-2.09; OR = 3.39, 95% CI 1.56-7.36; OR = 3.16, 95% CI 2.05-4.89, respectively) (Figure S2C-E). Although patients in the immunochemotherapy group were more likely to develop TRAEs, there was no significant difference in TRM between the two groups (OR = 1.11, 95% CI 0.67-1.83) (Figure S2F).
- 3.4 | Stratified according to TPS: Subgroup analysis with TPS = 1% as cutoff value, whether TPS $\geq$ 1% or TPS < 1%, showed that the OS (TPS $\geq$ 1%: HR = 0.62, 95% CI 0.52-0.75; TPS < 1%: HR = 0.65, 95% CI 0.46-0.93, respectively) (Figure 5A,B) and PFS (TPS $\geq$ 1%: HR = 0.57, 95% CI 0.48-0.68; TPS < 1%: HR = 0.56, 95% CI 0.46-0.69, respectively) (Figure 5C,D) of patients in the immunochemotherapy group were better than those in the chemotherapy group.
- 3.5 | Stratified according to CPS: Subgroup analysis with CPS = 10 as cutoff value, whether CPS $\geq$ 10 or CPS < 10, showed that the OS (CPS $\geq$ 10: HR = 0.61, 95% CI 0.51-0.73; CPS < 10: HR = 0.62, 95% CI 0.48-0.80, respectively) (Figure 6A,B) and PFS (CPS $\geq$ 10: HR = 0.60, 95% CI 0.49-0.74; CPS < 10: HR = 0.54, 95% CI 0.44-0.68, respectively) (Figure 6C,D) of patients in the immunochemotherapy group were better than those in the chemotherapy group.

(A)



(B)

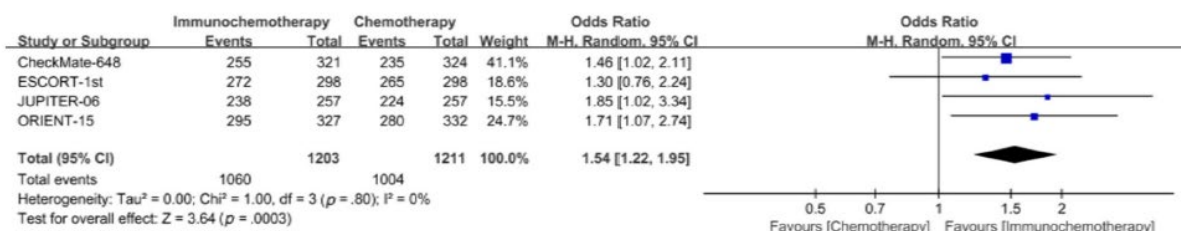
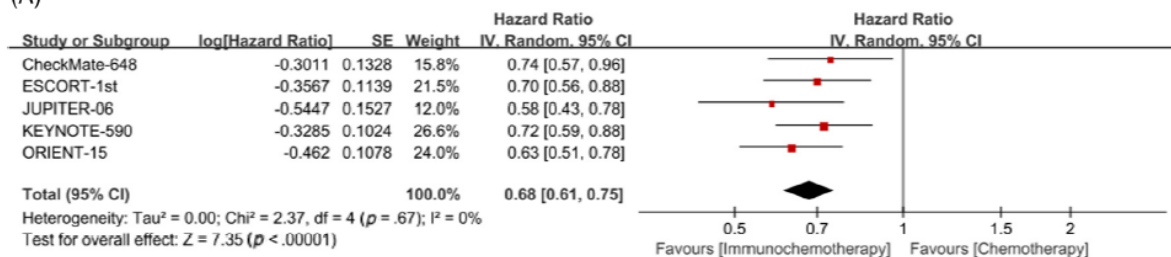


FIGURE 1 Forest plot of objective response rate (ORR) (A) and disease control rate (DCR) (B) comparison between immunochemotherapy and chemotherapy.

(A)



(B)

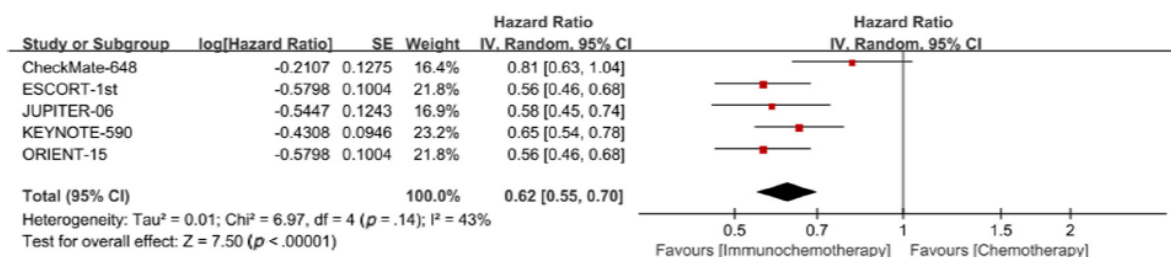
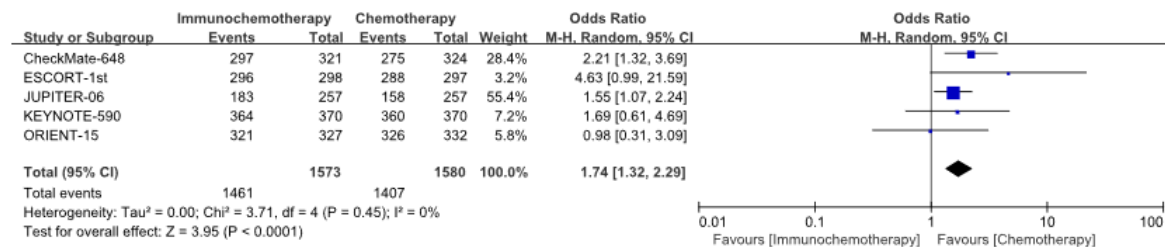


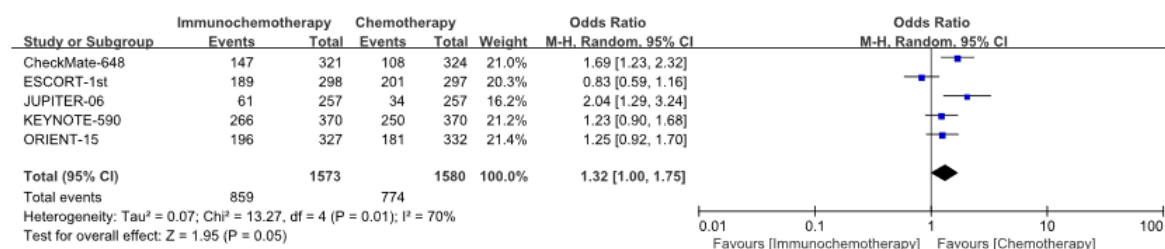
FIGURE 2 Forest plot of overall survival (OS) (A) and progression-free survival (PFS) (B) comparison between immunotherapy and chemotherapy, when PD-L1 expression levels were not differentiated.

Supplementary Figure 2. Forest plot of safety comparison between immunotherapy and chemotherapy. (A) Any grade TRAEs; (B) ≥ 3 grade TRAEs; (C) serious TRAEs; (D) Any grade irAEs; (E) ≥ 3 grade irAEs; (F) TRM.

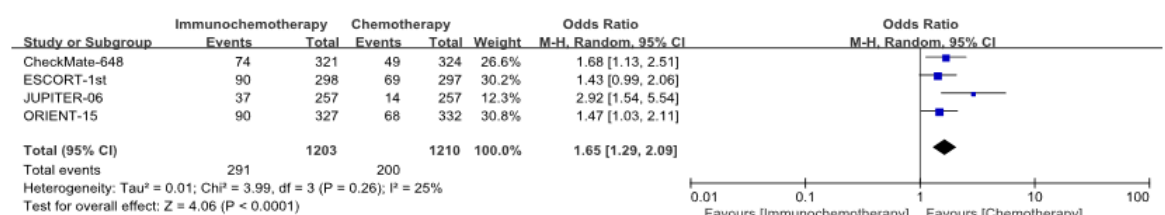
(A)



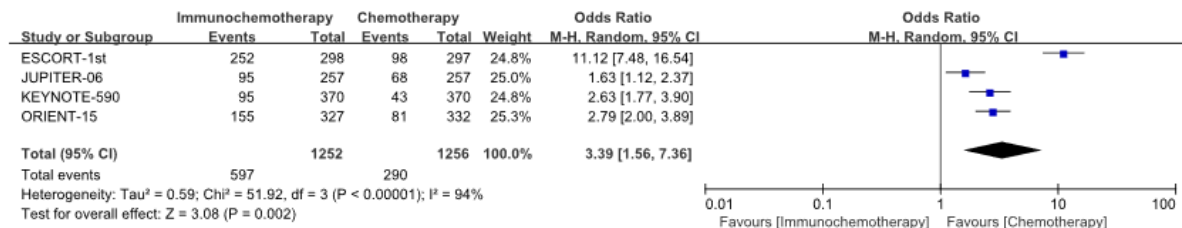
(B)



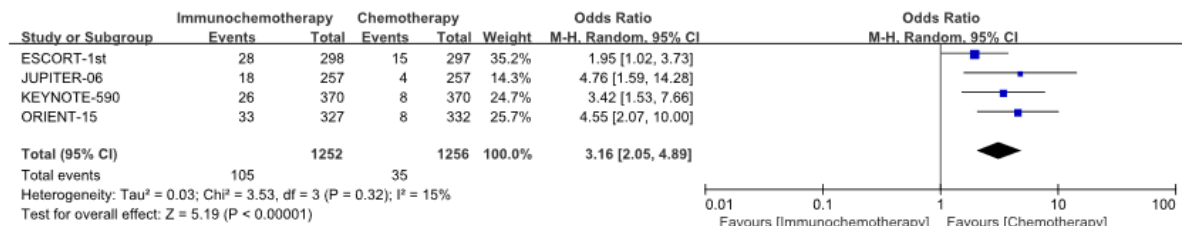
(C)



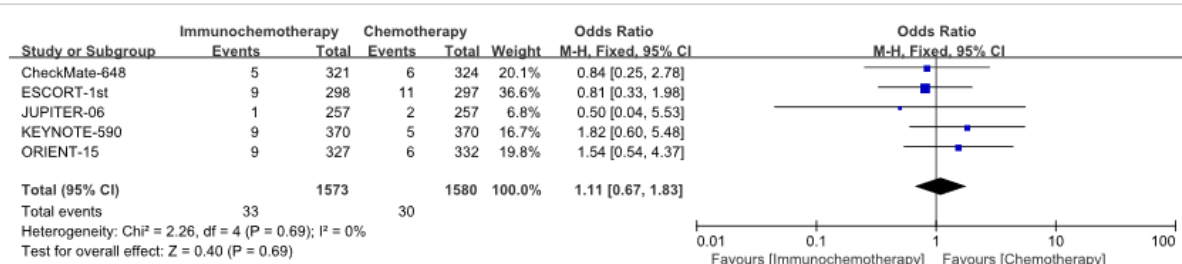
(D)



(E)



(F)



Supplementary Figure 3. Sensitivity analysis of ≥ 3 grade TRAEs and any grade irAEs. (A) ≥ 3 grade TRAEs; (B) Any grade of irAEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The treatment-related mortality of immunochemotherapy was similar to that of chemotherapy. Overall, PD-1/PD-L1 immunochemotherapy significantly improved long-term survival outcomes in patients with advanced ESCC compared with chemotherapy, independent of PD-L1 TPS status but associated with CPS status. When CPS < 1 , there was no significant difference between the efficacy of immunochemotherapy and chemotherapy. Further investigations of biomarkers for immunochemotherapy in the subgroup of patients with CPS < 1 are needed.

Kommentare zum Review

Es sind nur die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Nivolumab, Tislelizumab und Ipilimumab im Anwendungsgebiet zugelassen. In den gesichteten systematischen Reviews werden drei relevanten RCTs eingeschlossen: KEYNOTE-590 (Pembrolizumab + chemo vs. Chemo; 1. Linie; fortgeschrittenes ESCC), CheckMate648 (Nivolumab + chemo vs Chemo; 1. Linie; inoperables fortgeschrittenes, rezidivierendes oder metastasiertes ESCC), RATIONALE 306 (Tislelizumab + chemo vs Chemo; 1. Linie; inoperables fortgeschrittenes,

rezidivierendes oder metastasiertes ESCC). Bei der Interpretation der Ergebnisse der Metaanalyse ist dies zu berücksichtigen.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

- Liu W et al., 2023 [5].
- Chen W et al., 2024 [1].

Folgende Publikationen enthalten paarweise Metaanalysen, die die methodischen Anforderungen erfüllen und zu ähnlicher Schlussfolgerung kommen. Die Netzwerkmetanalysen jedoch sind methodisch nicht ausreichend und nicht zu berücksichtigen:

- Tian JZ et al., 2024 [7].
- Zhang Y et al., 2023 [8].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2023 [3,4].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

In der Leitlinie "Ösophaguskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline Datenbank über die PubMed Suchoberfläche und Cochrane Library im März 2022

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009 (siehe Anhang Tabelle 1)

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

Empfehlungen

8.4.5 Indikation zur definitiven Radiochemotherapie.

8.33	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.	
Level of Evidence 1b	[511] , [512] , [513] , [514] , [515] , [516] , [517] , [518] , [471] , [519]	
	Starker Konsens	



Hintergrund

Für Patienten, die medizinisch nicht operabel sind oder deren Ösophaguskarzinom als nicht resektabel eingeschätzt wird, besteht, sofern keine Fernmetastasen vorliegen, eine kurative Chance mit definitiver Radiochemotherapie. Sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Adenokarzinom im Stadium II-III wurden in prospektiven Studien [519], [513] und in großen Registerstudien [519], [513], Langzeitüberlebensraten von 10-35 % nach 5 Jahren beobachtet. Dabei hängt das Langzeitüberleben von der T- und N-Kategorie nach endoskopischem Ultraschall und Computertomogramm, sowie dem Allgemeinzustand der Patienten ab [513], [511], [512], [515].

Die definitive Radiochemotherapie ist effektiver als die Strahlentherapie alleine, weshalb bei Patienten ohne Kontraindikationen gegen eine Cisplatin-, Carboplatin-, oder Oxaliplatin-haltige Chemotherapie immer die Kombination zu bevorzugen ist [471], [517]. Zu den Behandlungsschemata wird auf [Tabelle 14](#) verwiesen.

Im klinischen Stadium I sind die Langzeitergebnisse nach definitiver Radiochemotherapie bei T1-Tumoren mit 5-Jahres-Überlebensraten um 60-70 % besser, als in den höheren Stadien [518], [514]. Auch gibt es bei T1 N0 M0 Tumoren ausreichend Daten zur lokalen Kontrolle und zum Langzeitüberleben nach alleiniger perkutaner Strahlentherapie +/- Brachytherapie. Bei diesen Tumoren wurden lokale Tumorkontrollraten von 45-90 % und 5-Jahres-Überlebensraten von 38-76 % in mehreren Studien erzielt, so dass bei Kontraindikationen gegen eine begleitende Chemotherapie, die definitive Strahlentherapie bei nicht operablen Patienten eingesetzt werden kann [515], [516].

Es ist derzeit unklar, ob Patienten mit klinisch kompletter Remission (unterschiedliche Definitionen in der Literatur) nach kurativ intendierter Chemoradiotherapie von einer chirurgischen Resektion profitieren [520]. Eine Meta-Analyse fasst 4 retrospektive Studien zusammen (648 Patienten), die überwiegend Patienten mit Plattenepithelkarzinom verfolgt haben [521]. Patienten mit chirurgischer Resektion hatten zwar ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben (DFS) nach 2 Jahren. Nach 5 Jahren waren jedoch weder das DFS (HR 1,78, 95%CI 0,87-3,66) noch das Gesamtüberleben (HR 1,36, 95%CI 0,57-3,24) signifikant unterschiedlich. Klinische

Studien zu diesem Thema sind derzeit in Frankreich (nur Plattenepithelkarzinom) und in den Niederlanden aktiviert. Das Problem liegt u.a. in der Vorhersage einer histologisch kompletten Zerstörung des Tumors durch klinische Methoden einschließlich PET-CT, MRT [109], und Biopsien in der ehemaligen Tumorregion. Die o.g. Daten retrospektiver Studien erlauben jedoch ein abwartendes Vorgehen (watch and wait) nach klinisch kompletter Remission bei Patientenwunsch nach Organerhalt oder bei erhöhtem OP-Risiko. Regelmäßige Verlaufskontrollen mit Endoskopie und CT sind dann sinnvoll, wenn der Nachweis einer lokalisierten Tumorprogression im Ösophagus zu einer umgehenden chirurgischen Resektion (sog. Salvage-OP) führen kann. Eine Salvage-OP eröffnet die Chance auf Langzeitüberleben, insbesondere wenn primär nach Chemoradiotherapie eine klinisch komplette Remission diagnostiziert worden war [522].

Tabelle 14: Mögliche Chemotherapieregime bei neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie

Substanzen	Dosierung	Applikation	Tage
1. 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin			
5 - FU	1000 mg/m ²	24h-Infusion	d1-4, 29-32
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v. (60 min)	d1, 29
2. Carboplatin/Paclitaxel			
Carboplatin	AUC 2	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
Paclitaxel	50 mg/m ²	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
3. FOLFOX			
Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
5-FU	400 mg/m ²	i.v. 10 min	Tag 1
5-FU	1600 mg/m ²	i.v. 46 h	Tag 1-2
Wiederholung alle 2 Wo., 3 Zyklen während der neoadjuvanten Radiochemotherapie			
Quelle: [470], [471], [472]			

9 Palliativtherapie

9.1 Palliative Systemtherapie: Allgemein

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	
Level of Evidence 1-	[601], [602], [603], [604], [605], [606], [607], [608], [609] 1-: LoE aus S3-Palliativmedizin	
	Starker Konsens	

9.3 Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS und der PD-L1 TPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	
9.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS < 10 und einem PD-L1 TPS < 1 % sollte eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität. Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden.	
	Konsens	
9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 oder einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ soll eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor eingesetzt werden (Pembrolizumab PD-L1 CPS ≥ 10 , Nivolumab PD-L1 TPS $\geq 1\%$).	
Level of Evidence 2	[619], [631], [632] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport 3.1)	
	Starker Konsens	
9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ kann alternativ die Kombination Nivolumab/Ipilimumab als alleinige Immuntherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[631] 2: LoE nach Oxford 2011- einzelnes RCT. Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus), die nicht für eine Immuntherapie qualifizieren, sollte eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [57], [123], [143], [612], [633], [634].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien, insbesondere aus Asien, wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

In einer bislang nur als Abstract publizierten randomisierten Phase-3-Studie aus Indien wurde eine palliative Erstlinientherapie mit Paclitaxel (wöchentliches Regime) gegenüber BSC in 281 Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs untersucht. 269 Patienten (95,7%) der Studienpopulation wiesen ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf. In dieser randomisierten Studie zeigte sich ein 1-Jahresüberleben von 30,8% für Paclitaxel gegenüber 11,6% für BSC, das mediane Überleben betrug 8,6 Monate für Paclitaxel und 4,2 Monate für BSC (HR 0,52, $p < 0,001$).

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien berichtet, die den Stellenwert der Immuntherapie auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms etabliert haben.

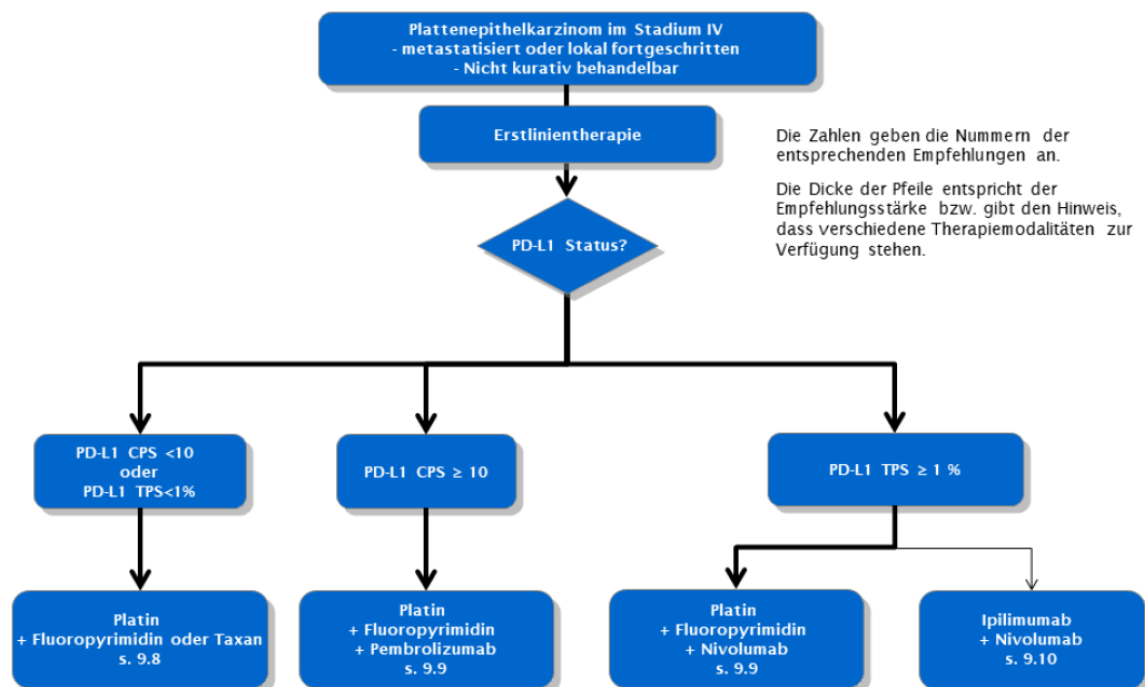


Abbildung 7: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagalen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS $\geq$ 10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS $\geq$ 10: HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate, $p < 0,0001$ zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [\[619\]](#).

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittene, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagalen Übergangs mit einem CPS $\geq$ 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen. [\[635\]](#)

In der 3-armigen randomisierten globalen CheckMate-648 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status. Bei PD-L1 positiven (hier Definition PD-L1 TPS $\geq$ 1%) Karzinomen betrug die HR 0,54 und die mediane Überlebenszeit 15,4 gegenüber 9,1 Monate für die alleinige Chemotherapie. Der alleinige Immuntherapie-Arm mit Nivolumab und Ipilimumab führte gegenüber Cisplatin und 5-Fluorouracil ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Tumoren (HR 0,64; 13,7 vs 9,1 Monate,

$p=0,0010$), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [\[631\]](#).

Nivolumab wurde in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer PD-L1 TPS $\geq$ 1% bei Erwachsenen zugelassen.

Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer PD-L1 TPS $\geq$ 1% von der EMA zugelassen.

In einer weiteren randomisierten chinesischen Phase-III-Studie (ESCORT-1 Studie) führte der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitor Camrelizumab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin und Paclitaxel) gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens in der Erstlinientherapie (medianes Überleben: 15,3 Monate [95% CI, 12,8-17,3] vs 12,0 Monate [95% CI, 11,0-13,3]; HR 0,70 [95% CI, 0,56-0,88], $P=0,001$) [\[632\]](#).

In einer aktuell als Abstract publizierten großen globalen Phase-III-Studie mit 649 Patienten zeigte der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitor Tislelizumab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin oder Oxaliplatin) eine signifikante Verlängerung des Überlebens in der Erstlinientherapie (17,3 vs 10,6 Monate, HR 0,66, $p<0,0001$). Für die Analyse der PD-L1 Score $>10\%$ Population betrug das mediane Überleben für die Kombination Tislelizumab/Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie (16,8 vs 10,0 Monate, HR 0,6, $p=0,0017$) [\[636\]](#).

In der aktuellen Literatur gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit der chirurgischen Therapie des metastasierten bzw. lokal rezidierten Ösophaguskarzinoms beschäftigen. Während randomisierte Studien bzw. Kohortenstudien nicht vorliegen, liegen einige Fallserien bzw. Case-Reports vor, die die Wertigkeit einer chirurgischen Therapie in diesem onkologischen Setting evaluiert haben [57], [319], [550], [637], [638], [639], [640], [641], [642], [643]. Im Rahmen der chirurgischen Therapie des metastasierten Ösophaguskarzinoms beschäftigen sich die bisher vorliegenden Publikationen vor allem mit der Versorgung von metachronen Lungen- bzw. Lebermetastasen. Dabei lassen die Studien vermuten, dass die operative Versorgung einer metachronen, solitären Lungenmetastase im Rahmen einer individuellen Therapieplanung durchgeführt werden kann, jedoch bei vorliegenden metachronen Lebermetastasen bzw. multilokolären Lungenmetastasen eine chirurgische Versorgung eher nicht durchgeführt werden sollte. So zeigten Ichida et al. [640] in 26 Patienten mit metachronen Leber- bzw. 27 Patienten mit Lungenmetastasen, die sich zuvor einer Ösophagektomie unterzogen, dass zwar Patienten mit solitären pulmonalen Metastasen einen Prognosevorteil haben können, aber vor allem für Patienten mit Lebermetastasen eher kein relevanter Benefit besteht.

Bei Patienten mit einem lokal rezidierten Ösophaguskarzinom haben die bisherigen Analysen fast ausschließlich Patienten nach definitiver Radiochemotherapie analysiert, die sich einer sogenannten Salvage-Ösophagektomie unterzogen [57], [319], [550], [641], [642], [643].

Dabei kann man zusammenfassen, dass die meisten Studien eine relevante Erhöhung der Morbidität bzw. Mortalität für diese Patientengruppe aufweist und somit nur im Rahmen einer individuellen Therapieplanung eine solche operative Versorgung durchgeführt werden sollte.

Die von der British Association of Surgical Oncology aus dem Jahre 2011 vorliegenden Leitlinien empfehlen ein individuelles therapeutisches Vorgehen bei Lokalrezidiv nach definitiver Radiochemotherapie, jedoch wird ein chirurgisches Vorgehen bei solitären Fernmetastasen von Lunge bzw. Leber nicht diskutiert [57].

9.6 Palliative Brachytherapie

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[663], [664], [662], [661]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie in zwei randomisierten Studien gezeigt wurde, kann die palliative Brachytherapie die Dysphagie und die Lebensqualität von Patienten mit inoperablen Ösophaguskarzinomen verbessern [660], [664]. Im Vergleich zur Stentimplantation tritt die Wirkung der Brachytherapie später ein, hält jedoch länger an. Eine Kombination von Stentimplantation mit der Brachytherapie ist möglich und sollte besonders bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine längere projektierte Lebenserwartung haben. In dieser Situation kann die Brachytherapie die Dauer der Wirkung des Stents auf die Dysphagie verlängern [660], [663].

Bei einer ausgeprägten Dysphagie sollte zunächst eine Stentimplantation erfolgen, die 1-4 Wochen später durch eine Brachytherapie ergänzt wird [662], [663].

Bei einer geringen Dysphagie erzeugt die alleinige Brachytherapie einen anhaltenden palliativen Effekt [663], und ist wegen der geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Stentimplantation als Therapie der Wahl anzusehen [664].

Die Wirkung der Brachytherapie kann durch eine zusätzliche perkutane Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie verbessert werden [665].

Die Entscheidung für eine palliative Brachytherapie und deren Kombination mit einer Stentimplantation oder einer perkutanen Radiochemotherapie sollte in einem multidisziplinären Behandlungsteam abgestimmt werden.

9.7 Endoskopische Stentapplikation

9.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[666]	
	Konsens	
9.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.	
Level of Evidence 4	[678], [679], [493], [496]	
	Starker Konsens	

Shah MA et al., 2023 [6].

Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline

Zielsetzung/Fragestellung

Is immunotherapy or targeted therapy in combination with chemotherapy (CT) recommended as first-line treatment for advanced gastroesophageal adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) for subgroups of patients who are (1) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and express programmed death-ligand 1 (PD-L1) as defined by tumor proportion score (TPS) or combined positive score (CPS) at cutoff levels of ≥ 1 , ≥ 5 , or ≥ 10 or (2) those with HER2- positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) AC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu;

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic review of evidence identified through online searches of PubMed (January 1, 2010-March 4, 2022) of phase II or III multicenter randomized controlled trials (RCTs).

LoE/GoR

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

TABLE A2. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.

Empfehlungen

First-line therapy

Recommendation 1.1. For human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative patients with gastric adenocarcinoma (AC) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) ≥ 5 , first-line therapy with nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy (CT) is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statements:

- For HER2-negative patients with gastric AC and PD-L1 CPS 1-5, first-line therapy with nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT may be considered on a case-by-case basis.
- For HER2-negative patients with gastric AC and PD-L1 CPS 0, first-line therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based CT, without the addition of nivolumab, is recommended.

Recommendation 1.2.

For HER2-negative patients with esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) AC, first-line therapy with nivolumab for patients with PD-L1 CPS ≥ 5 , or pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥ 10 , in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statements:

- For HER2-negative patients with esophageal or GEJ AC, first-line therapy with nivolumab for patients with PD-L1 CPS 1-5, or pembrolizumab for patients with PD-L1 CPS 1-10, in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based CT may be recommended on a case-by-case basis.
- For HER2-negative patients with gastric AC and PD-L1 CPS 0 or PD-L1 tumor proportion score (TPS) 0%, first-line therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based CT, without the addition of programmed cell death protein 1 inhibitors, is recommended.

Recommendation 1.3.

For patients with HER2-negative esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and PD-L1 CPS ≥ 10 , pembrolizumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.4.

For patients with HER2-negative ESCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$, nivolumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT or nivolumab plus ipilimumab is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statement:

- Data from the primary analysis of CheckMate 648 supports Recommendation 1.4 in patients with ESCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$. Additional exploratory analyses from CheckMate 648 found that 91% of patients across three study arms had PD-L1 CPS ≥ 1 ; therefore, CPS ≥ 1 may be used as a threshold for treatment decision making if TPS is not available.

Qualifying statements for Recommendations 1.1-1.4:

- The PD-L1 cutoffs in Recommendations 1.1-1.4 are based on subgroup analyses presented in included studies. All possible cutoffs have not been assessed; therefore, optimal PD-L1 cutoffs are unknown.
- Several additional studies of immunotherapy with programmed cell death protein 1 inhibitors plus CT, compared with placebo plus CT have shown efficacy; however, these therapy options are not currently US Food and Drug Administration–approved.⁸⁻¹¹

Hintergrund:

Literature review and analysis.

PD-1 inhibitor nivolumab plus CT versus CT for patients with ESCC.

For patients with SCC and PD-L1 TPS $\geq 1\%$ in the CheckMate 648 RCT, the HR for OS was 0.54 (95% CI, 0.37 to 0.80) and the HR for PFS was 0.65 (95% CI, 0.46 to 0.92), with the addition of nivolumab to CT, compared with CT alone. ORR was also significantly improved with this combined therapy, compared with CT alone (RR, 1.30; 95% CI, 1.19 to 1.43). There was a significant interaction effect between treatment and PD-L1 expression for OS ($P = 0.01$) and ORR ($P = 0.0007$) at PD-L1 TPS $\geq 1\%$, compared with <1 , but no interaction effect for PFS ($P = 0.09$) at the cutoff of 1.^[18] No differences in outcomes were found for immunotherapy plus CT versus CT for subgroups with TPS $<1\%$ and CPS <10 , respectively.

PD-1 inhibitor pembrolizumab plus CT versus CT for patients with ESCC.

For patients with SCC and PD-L1 CPS ≥ 10 in the KEYNOTE-590 RCT of pembrolizumab plus CT compared with CT alone, an HR for OS of 0.57 (95% CI, 0.43 to 0.75) and an HR for PFS of 0.53 (95% CI, 0.40 to 0.69) were reported. There was a significant interaction effect for OS ($P = 0.02$) and PFS ($P = 0.007$) with treatment and PD-L1 CPS at the cutoff of 10. HRs for OS and PFS in the subgroup of patients with PD-L1 CPS < 10 were not significantly different.^[17]

PD-1 inhibitor nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab versus CT for patients with ESCC.

CheckMate 648 also included a comparison of first-line therapy with PD-1 inhibitor nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab versus CT alone in SCC patients with PD-L1 TPS $\geq 1\%$.^[18] Although there was an increase in early death and no significant difference in PFS (HR, 1.02; 95% CI, 0.73 to 1.43), OS was significantly improved with the combination therapy, compared with CT alone (HR, 0.64; 95% CI, 0.46 to 0.90) while there was little or no effect on grade 3-4 AEs in the overall study population. The ORR was 35% in the nivolumab plus ipilimumab group, compared with 53% ($P = 0.002$) in the nivolumab plus CT group and 20% ($P = 0.002$) in the CT-alone group. In addition, there were no significant differences between the nivolumab plus ipilimumab and the CT-alone groups for OS and PFS in the PD-L1 TPS $< 1\%$ subgroup.

Clinical interpretation.

In patients with ESCC, there was a significant benefit of nivolumab plus CT for patients with PD-L1 TPS $\geq 1\%$ and pembrolizumab plus CT for patients with PD-L1 CPS ≥ 10 . The test for interaction between treatment effect and PD-L1 CPS subgroup was significant for OS and PFS at a PD-L1 CPS threshold of 10 in KEYNOTE-590, indicating that this may be a useful cutoff value when considering pembrolizumab plus CT for patients with ESCC.

In addition, PD-1 inhibitor nivolumab, combined with CTLA-4 inhibitor ipilimumab, is also recommended as a treatment option for patients with ESCC and PD-L1 CPS ≥ 1 , based on a demonstrated improvement in OS compared with CT alone, although there were a greater number of early deaths in the combined therapy group.

Finally, one study of single-agent pembrolizumab showed that this treatment option was noninferior to CT in terms of OS for patients with PD-L1 CPS ≥ 1 but was associated with a reduction in PFS. This inconsistency may have been due to immune checkpoint inhibitors influencing the effectiveness of later lines of therapy.^[20] There were fewer AEs with pembrolizumab alone; however, these data are not sufficiently high quality to warrant a recommendation for single-agent pembrolizumab.

Data from additional RCTs of patients with ESCC using agents which are not currently FDA-approved can be found in the Data Supplement; this includes studies of sintilimab (ORIENT-16),^[11] toripalimab (JUPITER-06),^[9] and camrelizumab (ESCORT-1st).^[8]

Adverse events.

Grade 3-5 and serious adverse events.

In a meta-analysis, the RR of grade 3-5 AEs was 1.29 (95% CI, 1.18 to 1.40; $I^2 = 16\%$, three studies) for nivolumab plus CT versus CT and 1.04 (95% CI, 0.98 to 1.10; $I^2 = 0$, two studies) for pembrolizumab plus CT versus CT. In CheckMate 649, serious AEs of any grade were reported by 22% of patients who received

nivolumab plus CT, 30% of patients who were treated with nivolumab plus ipilimumab, and 13% of patients who received CT alone; similar rates of serious AEs were found in the CheckMate 648 trial.

Immune-mediated adverse events.

In KEYNOTE-062, immune-mediated AEs were experienced less frequently in the CT group (fluoropyrimidine with cisplatin), compared with pembrolizumab plus CT.²⁰ Skin-related reactions of any grade were more common in the groups treated with nivolumab plus CT, compared with CT alone in ATTRACTION-4, CheckMate 648, and CheckMate 649.^[16,18,29] Data on immune-mediated AEs are included in the Data Supplement.

Treatment discontinuations.

Treatment discontinuations due to treatment-related AEs were more likely with PD-L1 immunotherapy (pembrolizumab or nivolumab) and CT, compared with CT alone. There was no significant difference in this outcome for patients treated with nivolumab plus ipilimumab, compared with CT alone. Although the absolute number of treatment discontinuations was higher with nivolumab plus CT, compared with pembrolizumab plus CT, this difference was not statistically significant.

Referenzen:

16. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:234-247, 2022
17. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 398:759-771, 2021
18. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al: Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 386:449-462, 2022
20. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al: Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:1571-1580, 2020
29. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:27-40, 2021

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2025)
am 13.06.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"] OR ([mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh neoplasm])
2	(esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR stomach OR gastric* OR gastrointestinal* OR gastro NEXT intestin* OR GI OR digestive OR aerodigestive):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Jun 2023 to present
6	#4 NOT #5

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 13.06.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Esophageal Neoplasms[mh] OR Stomach Neoplasms[mh] OR (Esophagogastric Junction[mh] AND neoplasm[mh])
2	esophageal*[ti] OR oesophageal*[ti] OR esophagogastric[ti] OR oesophagogastric[ti] OR stomach[ti] OR gastric*[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti] OR gastro-esophag*[ti] OR gastro-oesophag*[ti] OR gastrointestinal*[ti] OR gastro-intestin*[ti] OR GI[ti] OR digestive[ti] OR aerodigestive[ti]
3	(#2) AND (cancer[ti] OR tumo*r[ti] OR tumo*rs[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((((#5) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews
7	Esophageal Neoplasms/TH OR Stomach Neoplasms/TH OR (Esophagogastric Junction/TH AND neoplasm/TH)
8	esophageal*[tiab] OR oesophageal*[tiab] OR esophagogastric[tiab] OR oesophagogastric[tiab] OR stomach[tiab] OR gastric*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab] OR gastro-esophag*[tiab] OR gastro-oesophag*[tiab] OR gastrointestinal*[tiab] OR gastro-intestin*[tiab] OR GI[tiab] OR digestive[tiab] OR aerodigestive[tiab]
9	(#8) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
10	(#9) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
11	(#7 OR #10) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	((#11) AND ("2020/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	(#12) NOT (#6)

#	Suchschritt
14	(#13) AND ("2023/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	#13 NOT #14

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 16.06.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chen W, Cao K, Zhang L, Zhao X, Chen B, Li W, et al.** Efficacy and safety evaluation of frontline immunotherapy combinations in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis highlighting the value of PD-L1 expression positivity scores. *Front Immunol* 2024;15:1414753.
2. **Jin Z, Wang J, Sun J, Zhu C, Zhang J, Zhang B.** PD-1/PD-L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis focus on PD-L1 expression level. *Cancer Rep (Hoboken)* 2023;6(7):e1794.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Leitlinienreport der S3-Leitlinie, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_4.0.pdf.
5. **Liu W, Huo G, Chen P.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced gastroesophageal cancer based on characteristics: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2023;15(10):751-771.
6. **Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al.** Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(7):1470-1491.
7. **Tian JZ, Zhang L, Lin FY, He RJ, Tian WR, Yan L, et al.** The efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy treatment for advanced esophageal cancer: a network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2024;11:1515263.
8. **Zhang Y, Li C, Du K, Pengkhun N, Huang Z, Gong M, et al.** Comparative analysis of immune checkpoint inhibitors in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *Immunotherapy* 2023;15(10):737-750.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

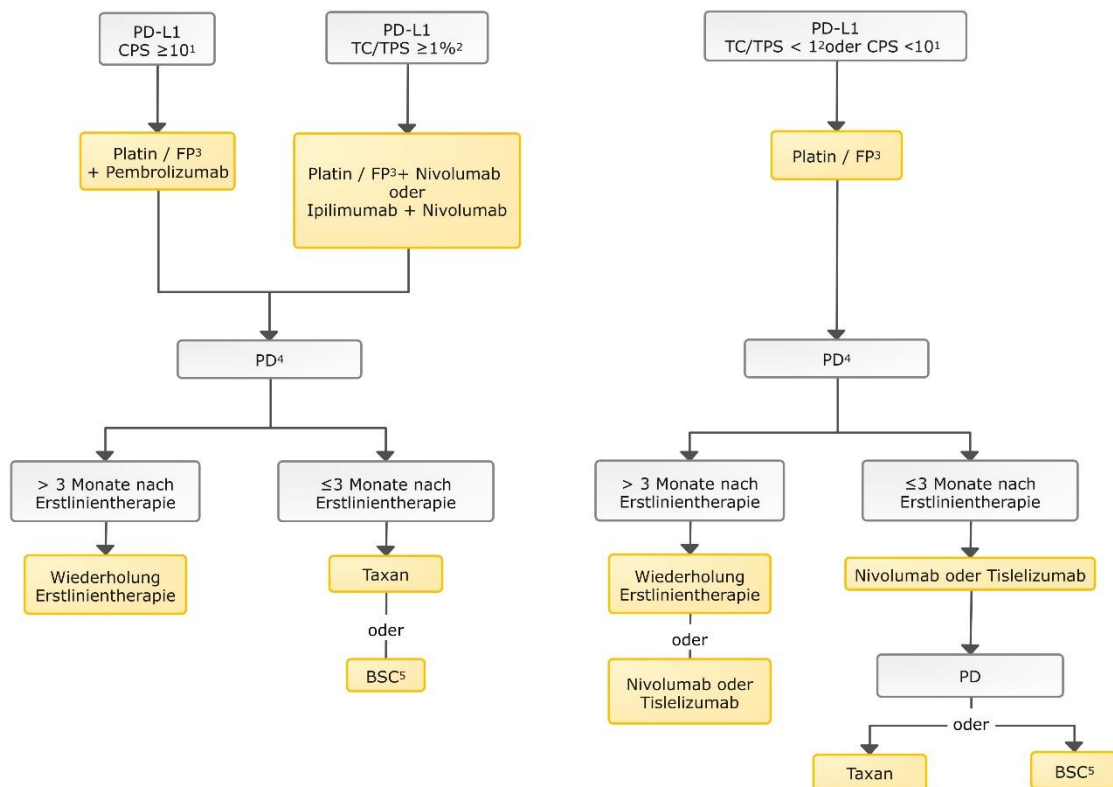
Verfahrens-Nr.: 2025-B-161

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Sachverständige	
Datum	24. Juli 2025

Indikation
Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung Standard der Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat). mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist die Immunchemotherapie oder die Chemotherapie. Die Differenzialtherapie erfolgt in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression und den spezifischen Zulassungsbedingungen: - PD-L1 mit TC/TPS <1% oder CPS <10: Platin/Fluoropyrimidin - PD-L1 mit TC/PS $\geq$1%: Platin/Fluoropyrimidin + Nivolumab oder + Ipilimumab / Nivolumab - PD-L1 mit TAP $\geq$5: Platin/Fluoropyrimidin + Tislelizumab - PD-L1 mit CPS $\geq$10: Platin/Fluoropyrimidin + Pembrolizumab
Stand des Wissens Ösophaguskarzinome machen in Deutschland ca. 1% aller malignen Erkrankungen und ca. 2% aller krebisbedingten Todesfälle aus. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Ca. 30-40% der Pat. befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte

verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt ermöglichen [1, 2].

Ein Therapiealgorithmus für metastasierte Plattenepithelkarzinome ist in der Abbildung dargestellt [2].



Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand der Pat. und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz, die Toxizität der geplanten Therapie und ggf. systemische Vorthérapien im nicht-metastasierten Stadium zu berücksichtigen. Differenziert wird nach der Expression von PD-L1. Hierbei ist zu beachten, dass die Quantifizierung der PD-L1-Expression in den verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Skalen erfolgte:

PD-L1 mit TC/TPS < 1% oder CPS < 10: Platin/Fluoropyrimidin

Bei einem TPS < 1 gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU als Standard. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann statt Cisplatin/FU die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin an Stelle von 5-FU beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

PD-L1 mit TC/PS >1%: Platin/Fluoropyrimidin + Nivolumab oder + Ipilimumab / Nivolumab

In der dreiarmligen Phase III-Studie CheckMate 648 wurden insgesamt fast 1000 Pat. in die 3 Behandlungsgruppen Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU), Chemotherapie + Nivolumab (240mg alle 2 Wochen) oder Nivolumab + Ipilimumab (1mg/kg alle 6 Wochen) randomisiert [3]. Als gemeinsame primäre Endpunkte wurden OS und PFS für Pat. mit PD-L1 positiven Tumoren festgelegt. Abweichend von den anderen Studien des oberen GI-Traktes wurden in dieser Studie jedoch nur die Tumorzellen für den PD-L1-Status ausgewertet (TC $\geq$ 1%). Die primären Endpunkte wurden in beiden experimentellen Armen erreicht. Mit Chemotherapie + Nivolumab war das OS signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie verbessert (median 15,4 vs. 9,1 Mo, HR 0,54 (CI 0,37-0,80), $p < 0,001$). Auch mit doppelter Checkpointblockade war das OS signifikant besser als mit Chemotherapie (median 13,7 vs. 9,1 Mo, HR 0,64 (CI 0,46-0,90), $p = 0,001$). Allerdings kreuzten sich hier die Kaplan-Meier Kurven zu Beginn, was bedeutet, dass ein Teil der Pat. durch die alleinige Immuntherapie einen Nachteil hatte.

Daher ist z.B. hier die Selektion von Patienten mit nicht zu hoher Tumorlast oder eher hohen PD-L1 positiven Tumoren entscheidend, so dass das Immunsystem genügend Zeit hat, die Tumor-Kontrolle zu erreichen. Von Vorteil der alleinigen Immuntherapie kann die bessere Verträglichkeit z.B. bei älteren Patienten sein.

PD-L1 mit TAP >5: Platin/Fluoropyrimidin + Tislelizumab

Eine dritte Phase III-Studie belegte die Wirksamkeit einer Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms (RATIONALE-306) [4]. In dieser weltweit durchgeführten Studie wurden etwa 650 Pat. randomisiert in Chemotherapie + Placebo (Platin / 5-FU oder Platin / Paclitaxel) vs. Chemotherapie + dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab. Tislelizumab ist ein humanisierter IgG4 mAb mit hoher Affinität und Bindungsspezifität gegen PD-1. Anders als in den o.g. Studien wurde hier allerdings nicht die Anzahl der positiven Zellen, sondern die Fläche mit positiven Tumorzellen bewertet (TAP-Score). In der zulassungsrelevanten Population der Pat. mit einem TAP $\geq$ 5 wurde die Ansprechrates von 42,6 auf 51,5% signifikant gesteigert ($p = 0,0346$), die progressionsfreie Überlebenszeit von 5,9 auf 7,2 Monate verlängert (HR 0,678; $p = 0,0001$) und die Gesamtüberlebenszeit ebenfalls signifikant von 11,8 auf 26,5 Monate verlängert (HR 0,611; $p = 0,0005$). Die Studie bestätigte die vorherigen Daten zu Nivolumab und Pembrolizumab. Sie zeigte darüber hinaus, dass auch eine Chemotherapie aus Platin + Taxan durch die zusätzliche Immuntherapie verbessert wurde.

PD-L1 mit CPS >10: Platin/Fluoropyrimidin + Pembrolizumab

In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [5] konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Blockade die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessert. In dieser Studie wurden überwiegend (73%, $n=548$) Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Gruppe der Pat. mit hoher PD-L1 Expression (CPS $\geq$ 10) des Tumors, die zu Cisplatin und 5-FU noch Pembrolizumab erhalten hatten (HR 0,57; CI 0,43-0,75). In Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Pat. mit PD-L1-positiven Plattenepithelkarzinomen. Für die Gruppe der Pat. mit Adenokarzinomen

(Ösophagus n=110, AEG n=91) fiel der Vorteil geringer aus (HR 0,74 (CI 0,54-1,02)). Dennoch wurde die kombinierte Chemo-Immuntherapie (Platin + Fluoropyrimidin + Pembrolizumab) für Pat. mit SCC oder AC des Ösophagus und hoher PD-L1-Expression (CPS ≥10) im September 2020 in Europa zugelassen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind im Wesentlichen von der PD-L1 Expression abhängig.

Referenzliste

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)
3. Doki Y, Ajani J, Kato K et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell cancer. N Engl J Med 368:449-462, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2111380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380)
4. Xu J, Kato K, Raymond E et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 24:483-495, 2023. [DOI:10.1016/S1470-2045\(23\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00108-0)
5. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 398:759-771, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)