

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Toripalimab (LOQTORZI®)

LEO Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand:14.01.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab + Chemotherapie gegenüber der zVT Placebo + Chemotherapie auf Endpunktebene – JUPITER-02 (Anwendungsgebiet A).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EORTC QLQ - C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30
EORTC QLQ - H&N35	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
ID	Identifikationsnummer
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score (Tumorproportionsscore)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	LEO Pharma GmbH
Anschrift:	Siemensstraße 5b D-63263 Neu-Isenburg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Topalliance Biosciences Europe Limited
Anschrift:	Ground Floor Two Dockland Central Guild Street I.f.s.c. Dublin 1 Co. Dublin D01 K2C5 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Toripalimab
Handelsname:	LOQTORZI®
ATC-Code:	L01FF13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45409
Pharmazentralnummer (PZN)	19971580
ICD-10-GM-Code	Anwendungsgebiet A (Nasopharynxkarzinom): C11.- Anwendungsgebiet B (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus): C15.-
Alpha-ID	Anwendungsgebiet A (Nasopharynxkarzinom): I106104; I106103; I84966; I29910; I29912; I29911; I84687; I106105; I105378; I104898; I84967; I104484; I29915; I29914; I29917; I29916; I29913; I84968; I106106; I104485; I105379; I84969; I84970; I29918; I29920; I29919; I85645; I102584; I85646; I105380; I85647; I106109; I106108; I84904; I103337; I103062; I106107; I85648; I84688; I29921; I29923; I29922; I134266; I84690; I106111; I106110; I106112; I17511; I29908; I29909; I29907; I136078; I74653; I78085 Anwendungsgebiet B (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus): I133617; I133618; I136524; I133621; I133622; I136523; I136380; I113992; I30822; I29934; I105557; I134533; I29935; I134535; I134243; I19684; I19682; I19683; I19681
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
LOQTORZI [®] wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.	19.09.2024	A
LOQTORZI [®] wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.	19.09.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nasopharynxkarzinom	Vom G-BA bestimmte und LEO Pharma gefolgte zVT: Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin
B	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Teilpopulation B1 Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 in der Erstlinientherapie	Teilpopulation B1 Vom G-BA bestimmte und LEO Pharma gefolgte zVT: <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder • Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patienten mit einem CPS ≥ 10)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Teilpopulation B2 Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen in der Erstlinientherapie	Teilpopulation B2 Vom G-BA bestimmte und LEO Pharma gefolgte zVT: Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zur Anwendung von Toripalimab (LOQTORZI[®]) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 21.08.2025 (Vorgangsnummer 2025-B-157). Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin als zVT bestimmt. Aus Sicht von LEO Pharma entspricht die vom G-BA festgelegte zVT der tatsächlichen Versorgungssituation.

Anwendungsgebiet B

Die Festlegung der zVT zur Anwendung von Toripalimab (LOQTORZI[®]) in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 21.08.2025 (Vorgangsnummer 2025-B-161). Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen festgelegt.

Für die Teilpopulation B1 mit einer Tumorzell-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ oder einem kombinierten positiven Score (Combined Positive Score, CPS) ≥ 10 hat der G-BA folgende zVT bestimmt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patienten mit einem CPS ≥ 10)

Für die Teilpopulation B2 mit keiner Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinem CPS ≥ 10 hat der G-BA folgende zVT bestimmt:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Aus Sicht von LEO Pharma entsprechen die vom G-BA festgelegten zVT der tatsächlichen Versorgungssituation.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A

Das Ziel ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Toripalimab (LOQTORZI®) in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Behandlung von erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.

Die Evidenzgrundlage bildet die Phase III-Studie JUPITER-02, eine randomisierte, doppelblinde, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel, § 5 Abs. 6) ist die Studie JUPITER-02 der Evidenzstufe Ib zuzuordnen und stellt damit die höchste verfügbare Evidenzstufe für Einzelstudien dar.

Die Studie JUPITER-02 vergleicht Toripalimab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin. Damit entspricht der Vergleichsarm der vom G-BA festgelegten zVT. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt somit auf Basis einer hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Studie (Randomized Controlled Trial, RCT).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie JUPITER-02 wurde Toripalimab gemäß Fachinformation verabreicht. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurde die gesamte Studienpopulation der JUPITER-02 herangezogen. Obwohl die Studie JUPITER-02 ausschließlich asiatische Patienten einschloss, sind die Ergebnisse aufgrund vergleichbarer biologischer Merkmale des Nasopharynxkarzinoms sowie des Wirkmechanismus von Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Inhibitoren wie Toripalimab populationsübergreifend vergleichbar und unabhängig von ethnischer Herkunft wirksam. Die Ergebnisse der Studie JUPITER-02 lassen sich daher auf die europäische Versorgungspraxis übertragen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Toripalimab stützt sich auf patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. In der folgenden Tabelle 1-7 sind die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin gegenüber der zVT Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom, auf Basis der Ergebnisse der Studie JUPITER-02 dargestellt.

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab + Chemotherapie gegenüber der zVT Placebo + Chemotherapie auf Endpunktebene – JUPITER-02 (Anwendungsgebiet A)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit

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

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

Anwendungsgebiet B

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Toripalimab (LOQTORZI®). Für die Erstlinienbehandlung des inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten liegt mit der Zulassungsstudie JUPITER-06 zwar eine RCT im Anwendungsgebiet vor. Der G-BA sieht jedoch, abhängig vom PD-L1-Status, entweder eine Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-basierte Kombinationstherapie (Nivolumab oder Pembrolizumab jeweils mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie oder Nivolumab mit Ipilimumab) oder Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) als zVT vor. Daher stellt die in der Studie JUPITER-06 eingesetzte Kombination aus Paclitaxel und Cisplatin keine der vom G-BA anerkannten zVT dar. Für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel kann folglich kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden und eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entfällt.

Gleichwohl liefert die Studie JUPITER-06 wichtige Hinweise auf das Potenzial von Toripalimab zur Verbesserung der Versorgungssituation und zur Schließung bestehender therapeutischer Lücken.

Die Studie JUPITER-06 zeigt, dass Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel das Gesamtüberleben und die Krankheitskontrolle (Disease Control Rate, DCR) bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom signifikant verbessert. Das Sterberisiko war um 28 % reduziert, und auch das Risiko für Progression oder Tod sank um 42 %. Die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) und DCR waren unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel deutlich höher, ebenso die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR). Die allgemeine und tumorspezifische Symptomlast sowie die Lebensqualität blieben über den gesamten Behandlungszeitraum stabil. UE traten unter beiden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungen sehr häufig auf, was bei einer intensiven Chemotherapie in dieser Patientengruppe zu erwarten ist. Unter Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel war die Rate schwerer und schwerwiegender Ereignisse sowie therapiebedingter Therapieabbrüche etwas höher, jedoch ohne Unterschiede bei therapiebedingten Todesfällen. Die beobachteten immunvermittelten Nebenwirkungen sind bekannt und in der Fachinformation umfassend beschrieben, inklusive konkreter Maßnahmen zur Überwachung und Behandlung.

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

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nasopharynxkarzinom	Ja
B	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A

Das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Toripalimab umfasst die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Nasopharynxkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der im oberen Teil des Rachens hinter der Nase entsteht. Die Erkrankung verursacht meist unspezifische Symptome und wird daher häufig erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Typische Beschwerden sind Nasenbluten, Hörstörungen, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle und schmerzlose Halslymphknotenschwellungen. Letztere treten bei etwa 70 % der Patienten bereits bei Erstdiagnose auf.

Das Nasopharynxkarzinom geht mit deutlich eingeschränkter Lebensqualität und Lebenserwartung einher. Die Prognose hängt vom Stadium, histologischen Subtyp und Epstein-Barr-Virus (EBV)-Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Titer ab und ist wegen der meist späten Diagnosestellung oft ungünstig. Bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom ist eine Heilung in der Regel nicht mehr zu erwarten. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern sowie tumorbedingte Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern oder möglichst lange zu erhalten.

Es besteht ein hoher Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für diese Patientengruppe, da die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten in Deutschland bislang limitiert sind.

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

Anwendungsgebiet B

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

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

Für Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom bietet die Therapie mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel einen klaren Zugewinn an Lebenszeit, ohne zusätzliche Belastung durch neue oder verstärkte Symptome. Die Behandlung ermöglicht eine wirksame Kontrolle des Tumorwachstums und eine Verzögerung der Krankheitsprogression, wodurch Patienten ihre Lebensqualität, Selbstständigkeit und ihren sozialen Alltag trotz intensiver Therapie weitgehend erhalten können. Ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement stellt sicher, dass mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Da der Therapieeffekt unabhängig von der PD-L1-Expression nachgewiesen wurde, profitieren nun erstmals auch Patienten mit Tumor Proportion Score (Tumorproportionsscore, TPS) < 1 und CPS < 10 von einer Erstlinien-Checkpoint-Inhibition.

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

Diese Einschätzung wird von der Bewertung der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), ein international anerkanntes Instrument zur Bewertung des klinischen Nutzens neuer Onkologika auf Basis randomisierter Studien, unterstützt. Toripalimab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin wurde für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem Score von 4 bewertet, was einen sehr hohen klinischen Nutzen im nicht kurativen Setting bedeutet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt eröffnet Toripalimab eine neue Perspektive in einer bislang stark limitierten Therapielandschaft und trägt zu einem therapeutisch bedeutsamen Nutzen für Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie bei.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A

Toripalimab (LOQTORZI®) ist zugelassen zur Anwendung in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.

Demnach besteht die Zielpopulation von Toripalimab grundsätzlich aus Patienten, die folgende Charakteristika aufweisen:

- Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, UND
- Patienten mit einem metastasiertem Nasopharynxkarzinom, ODER
- Patienten mit einem rezidivierendem Nasopharynxkarzinom, welches weder operabel ist noch für eine Strahlentherapie infrage kommt.

Anwendungsgebiet B

Toripalimab (LOQTORZI®) ist zugelassen zur Anwendung in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Demnach besteht die Zielpopulation von Toripalimab grundsätzlich aus Patienten, die folgende Charakteristika aufweisen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, UND
- Patienten mit nicht operablem, lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, ODER
- Patienten mit (nach vorheriger [Chemo-]Therapie) rezidiviertem, nicht operablem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, ODER
- Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: Nasopharynxkarzinom

Die Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms stellt eine besondere Herausforderung dar. Da eine kurative Therapie im Allgemeinen nicht mehr zu erwarten ist, verfolgt die Behandlung primär palliative Ziele: die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung tumorbedingter Beschwerden sowie die Verbesserung oder zumindest die Erhaltung der Lebensqualität.

Die Therapieentscheidung basiert auf mehreren Faktoren – darunter das Krankheitsstadium, der Allgemeinzustand und die individuelle Patientenpräferenzen. In Deutschland ist die Anzahl zugelassener Behandlungsoptionen für Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom derzeit limitiert.

Als Standardtherapie gilt derzeit die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin, die sich in Studien gegenüber anderen platinbasierten Regimen wie Cisplatin in Kombination mit 5-FU durch eine signifikante Verlängerung des PFS und Gesamtüberlebens durchsetzen konnte. Diese Kombination wird in internationalen Leitlinien empfohlen, ist in Deutschland jedoch nicht spezifisch für das Nasopharynxkarzinom zugelassen und wird daher off-label eingesetzt.

Neuere Studien zeigen, dass ICI in Kombination mit Chemotherapie das therapeutische Spektrum erweitern können. So demonstrierte Camrelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin eine deutliche Verbesserung des PFS gegenüber Placebo, wird jedoch ebenfalls nur off-label eingesetzt. Auch das kürzlich in Europa zugelassene Tislelizumab (Juli 2025) zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung des PFS, allerdings ohne nachgewiesenen Vorteil im Gesamtüberleben.

Trotz dieser Fortschritte bleibt der therapeutische Handlungsspielraum eingeschränkt. Die begrenzte Anzahl zugelassener Wirkstoffe, der häufige off-label Einsatz sowie das Fehlen eines nachgewiesenen Gesamtüberlebensvorteils bei einigen Kombinationen unterstreichen den weiterhin bestehenden medizinischen Bedarf. Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose und hohen Krankheitslast sind innovative Therapien gefragt, die das Spektrum in der Erstlinie wirksam erweitern können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Toripalimab

Mit Toripalimab steht nun ein PD-1-Inhibitor mit einer besonders hohen Bindungsaffinität zur Verfügung, der eine starke Blockade des PD-1-Signalwegs ermöglicht. In Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin erweitert Toripalimab das therapeutische Arsenal beim fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom entscheidend.

In der zulassungsrelevanten Phase III-Studie JUPITER-02 zeigte Toripalimab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin eine signifikante Verlängerung sowohl des PFS als auch des Gesamtüberlebens. Die Überlebensraten lagen deutlich über denen der Vergleichsgruppe, die mit Placebo und Chemotherapie (Gemitabin und Cisplatin) behandelt wurden. Diese überzeugenden Ergebnisse führten zur Aufnahme von Toripalimab in die aktualisierte ESMO-Leitlinie 2022 sowie zur Einstufung als einzige präferierte Erstlinientherapie in der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie.

Toripalimab adressiert damit einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf und etabliert sich als neuer Therapiestandard in der Erstlinie des fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinoms.

Anwendungsgebiet B: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist komplex und herausfordernd. Die Erkrankung wird häufig erst im fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, was mit einer ungünstigen Prognose und einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von nur etwa 25 % einhergeht. Zusätzlich leiden die Patienten unter einer hohen krankheits- und therapiebedingten Symptomlast, die ihre Lebensqualität erheblich beeinträchtigt.

Die Therapieentscheidung basiert auf mehreren Faktoren: Tumorhistologie, Biomarkerstatus (insbesondere PD-L1), Krankheitsstadium, Allgemeinzustand und individuellen Patientenpräferenzen. Leitlinien empfehlen die Bestimmung der PD-L1-Expression als prädiktiven Marker für den Einsatz von ICI, die durch Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion die körpereigene Immunantwort gegen Tumorzellen reaktivieren. Beispiele hierfür sind Pembrolizumab, Nivolumab und Tislelizumab.

In der Erstlinienbehandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus werden zunehmend Kombinationstherapien eingesetzt, insbesondere ICI in Kombination mit Chemotherapie oder als duale ICI-Regime. Trotz dieser therapeutischen Fortschritte bleibt die Anzahl verfügbarer Optionen begrenzt. Ein wesentlicher limitierender Faktor ist die Abhängigkeit der Wirksamkeit vieler zugelassener ICI vom PD-L1-Expressionsstatus. Obwohl erste Immuntherapien vielversprechende Entwicklungen zeigen, ist die Zahl der verfügbaren, oft durch Biomarker wie PD-L1 eingeschränkten, Erstlinienbehandlungsoptionen des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bislang limitiert. Angesichts der schlechten Prognose und der hohen Krankheitslast

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

besteht daher weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf an innovativen Wirkstoffen, die unabhängig vom PD-L1-Status wirksam sind und das therapeutische Spektrum in der Erstlinie erweitern können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Toripalimab

Toripalimab ist ein PD-1-Inhibitor, der durch eine molekular einzigartige Bindungsstelle eine besonders starke Blockade des PD-1-Signalwegs ermöglicht. Im Vergleich zu anderen PD-1-Inhibitoren im Anwendungsgebiet, wie Pembrolizumab, weist Toripalimab eine bis zu 12-fach höhere Bindungsaffinität zu PD-1 auf. Diese spezifischere Bindung von Toripalimab führt zu einer potenziell stärkeren Hemmung der PD-1-Signalübertragung und damit zu einer potenziell besseren Immunantwort gegen Tumorzellen.

Ein möglicher Vorteil von Toripalimab liegt darin, dass die Anti-Tumor-Immunantwort auch bei geringer PD-L1-Expression effektiv reaktiviert werden kann. Diese Hypothese wird durch klinische Beobachtungen gestützt, wonach der PD-L1-Status bei Toripalimab weniger prädiktiv für die Wirksamkeit zu sein scheint als bei anderen PD-1-Inhibitoren.

In der zulassungsrelevanten Phase III-Studie JUPITER-06 konnte für Toripalimab in Kombination mit Chemotherapie ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben unabhängig vom PD-L1-Status gezeigt werden. Die Studie belegte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS sowie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6 Monate. Auch die 1-Jahres-Überlebensraten verbesserten sich deutlich: 27,8 % vs. 6,1 % für das PFS und 66,0 % vs. 43,7 % für das Gesamtüberleben.

Diese Ergebnisse unterstreichen die klinische Relevanz von Toripalimab in Kombination mit Chemotherapie als einen neuen und wichtigen Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Nasopharynxkarzinom	76 bis 171	
B	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	2.599	Teilpopulation B1 ^b 1.640 Teilpopulation B2 ^c 959

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 werden der vom G-BA bestimmten und LEO Pharma gefolgten Teilpopulation B1 zugeordnet (siehe Modul 3B).

c: Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, werden der vom G-BA bestimmten und LEO Pharma gefolgten Teilpopulation B2 zugeordnet (siehe Modul 3B).

CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nasopharynxkarzinom	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignetem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	76 bis 171
B	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	<p>Teilpopulation B1 Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 in der Erstlinientherapie</p> <p>Teilpopulation B2 Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, in der Erstlinientherapie</p>	<p>Teilpopulation B1 Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>Teilpopulation B2 Zusatznutzen nicht belegt</p>	<p>Teilpopulation B1 1.640</p> <p>Teilpopulation B2 959</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nasopharynxkarzinom	Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin: 105.465,17 € bis 105.489,29 €
B	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel: 105.824,21 € bis 108.492,95 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nasopharynxkarzinom	Gemcitabin und Cisplatin	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	4.901,52 € bis 14.284,35 €
B	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$: Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	87.938,76 € bis 89.591,68 €
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	135.744,01 € bis 136.614,01 €
		Pembrolizumab in Kombination mit einer Platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie	PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 10): Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	97.121,75 € bis 98.061,70 €
		Cisplatin + 5-Fluorouracil	Keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und kein CPS ≥ 10 : Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	14.543,96 € bis 14.613,91 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

CPS: Combined Positive Score (kombinierter positiver Score); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von LOQTORZI[®] entnommen.

Die Behandlung ist von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema für LOQTORZI[®] beträgt 240 mg alle 3 Wochen (q3w) als intravenöse Infusion, wobei die erste Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten zu geben ist. Wenn bei der ersten Infusion keine wesentlichen infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können die folgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten durchgeführt werden.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Es ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer, in Kombination mit LOQTORZI[®] anzuwendender Präparate zu beachten.

Therapiepass

Alle Ärzte, die LOQTORZI[®] verschreiben, sollten ihre Patienten über den Therapiepass informieren und erklären, was zu tun ist, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter unerwünschter Wirkungen auftreten. Jedem Patienten wird vom Arzt ein Therapiepass ausgehändigt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Datenlage zur Erteilung von Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist unzureichend (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Datenlage zur Erteilung von Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist unzureichend (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LOQTORZI® bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

LOQTORZI® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss als Infusion verabreicht werden. Die erste Infusion sollte über einen Zeitraum von 60 Minuten über eine Infusionspumpe durch einen Inline-Filter (0,2 Mikrometer oder 0,22 Mikrometer Porengröße) erfolgen. Wenn bei der ersten Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können anschließende Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten durchgeführt werden.

Bei Gabe am selben Tag wie die Chemotherapie sollte LOQTORZI® vor der Chemotherapie über einen anderen intravenösen Zugang infundiert werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Weitere Informationen und Angaben, unter anderem zu Dosisanpassungen, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen sind der Fachinformation zu entnehmen.