

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Toripalimab (LOQTORZI®)

LEO Pharma GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	79
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Krebserkrankungen der Mundhöhle und Rachen (C00 – C14) für das Jahr 2021 – 2023 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-3: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030	31
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-8: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-13: Empfohlene Behandlungsanpassungen für LOQTORZI.....	61
Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung	73
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	76
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: TNM-Gruppierungsmuster	19
Abbildung 3-2: Behandlungsalgorithmus für rezidivierendes und/oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom	21
Abbildung 3-3: Inzidenz nach Jahren und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose bösartige Neubildung des Nasopharynx (ICD 10-C11), Jahre: 1999 – 2022	26
Abbildung 3-4: Inzidenz nach Altersgruppen und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose bösartige Neubildung des Nasopharynx (ICD 10-C11), Jahre: 2021 – 2022	27
Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Toripalimab.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µm	Mikrometer
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
ChT	Chemotherapie
CMV	Cytomegalovirus (Zytomegalievirus)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ENE	Extranodal Extension (Extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen)
EORTC QLQ - C30	European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30
EORTC QLQ - H&N35	European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Head and Neck 35
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
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.
EURACAN	European Network for Rare Adult Solid Cancer
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
g	Gramm
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
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Reaktion)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
i. v.	Intravenös
ICD-10	International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemie
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Intensity-Modulated Radiotherapy)

Abkürzung	Bedeutung
Inf.	Infusion
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
ISH	In-situ-Hybridisierung
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KSCC	Keratinizing Squamous Cell Carcinoma (Keratinisierendes [verhornendes] Plattenepithelkarzinom)
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
Lsg.	Lösung
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NHS	National Health Service
NKDC	Non-Keratinizing Differentiated Carcinoma (Nicht-keratinisierendes [nicht-verhornendes] differenziertes Karzinom)
NKUC	Non-Keratinizing Undifferentiated Carcinoma (Nicht-keratinisierendes [nicht-verhornendes] undifferenziertes Karzinom)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
q3w	alle 3 Wochen
QoL	Quality of Life
RT	Radiotherapie
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Nodi-Metastasen (Internationales Klassifikationssystem zur Stadieneinteilung von Krebserkrankungen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Grenzwert des Normbereichs)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

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

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3., 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6, und 3.4.7.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Toripalimab (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 [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom lautet:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

In der in Modul 4A beschriebenen randomisierten Phase III-Studie JUPITER-02 wurde die zVT mit Placebo und Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin adäquat umgesetzt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 21.08.2025 bestimmte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2025-B-157) „Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin“ als zVT für Toripalimab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom, Erstlinientherapie [2].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der Kriterien 1 bis 4 gemäß § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Gemäß § 6 Absatz 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist zur Ermittlung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation, ohne das zu bewertende Arzneimittel, abzustellen. Aus Sicht von LEO Pharma entspricht die vom G-BA festgelegte zVT der tatsächlichen Versorgungssituation von erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung eines rezidivierenden, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommenden, oder metastasierten Nasopharynxkarzinom.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Toripalimab wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1]. Die Informationen zur Festlegung der zVT und relevanten Leitlinien entstammen der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2025 [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. *LOQTORZI: EPAR - Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-157*. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

Definition

Das Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma; Synonyme: Epipharynxkarzinom, Nasen-Rachen-Krebs) ist ein bösartiger Tumor, der im Nasopharynx, dem oberen Teil des Rachens hinter der Nase, entsteht. Es gehört zur Gruppe der Kopf-Hals-Tumoren und ist häufig mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert [1]. Das Nasopharynxkarzinom unterscheidet sich in Ätiologie, Prognose und Behandlungsabläufen deutlich von anderen Kopf-Hals-Tumoren und wird daher in separaten Leitlinien behandelt. Das Nasopharynxkarzinom ist das einzige Pharynxkarzinom, das gesichert in einem engen Zusammenhang mit einer EBV-Infektion steht. Andere Karzinome des Pharynx – wie das Oropharynx- oder Hypopharynxkarzinom – sind nicht primär EBV-assoziiert und stattdessen häufiger mit anderen Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum oder beim Oropharynxkarzinom auch mit einer Infektion durch humane Papillomaviren (HPV) verbunden, welche beim Nasopharynxkarzinom nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Auf mikroskopischer Ebene wird zwischen 3 Subtypen des Nasopharynxkarzinoms unterschieden: Histopathologisch werden nasopharyngeale Karzinome durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) in keratinisierende (verhornende) Plattenepithelkarzinome (Keratinizing Squamous Cell Carcinoma, KSCC) (WHO Typ I) und nicht-keratinisierende (nicht-verhornende) Karzinome, eingeteilt. Letztere können weiter unterteilt werden in nicht-keratinisierendes differenziertes Karzinom (Non-Keratinizing Differentiated Carcinoma, NKDC) (WHO Typ II) und nicht-keratinisierendes undifferenziertes Karzinom (Non-Keratinizing Undifferentiated Carcinoma, NKUC) (WHO Typ III) [2].

Symptome und Verlauf

Karzinome des Pharynx zeigen typischerweise keine charakteristischen Frühsymptome und manifestieren sich häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Beschwerden bleiben hierbei zunächst häufig unspezifisch und ergeben sich aus der Lokalisation im Rachen, wobei das Nasopharynxkarzinom anatomisch betrachtet besonders häufig im posterolateralen Recessus pharyngeus (sog. Rosenmüller-Grube) entsteht. Das Nasopharynxkarzinom präsentiert sich hierbei typischerweise mit Symptomen wie Nasenbluten, behinderter Nasenatmung, Tubenventilationsstörungen mit Schalleitungsschwerhörigkeit durch z. B. rezidivierende Mittelohrentzündungen bis hin zu Hirnnervenausfällen und daraus resultierenden Sensitivitätsstörungen, Lähmungen oder Sehbeschwerden bei Schädelbasisinfiltration. Ebenso kann es zu starken Kopfschmerzen kommen. Häufiger klinischer Vorstellungsgrund sind schmerzlose Halslymphknotenschwellungen durch bereits entstandene zervikale Lymphknotenmetastasen, welche bei ca. 70 % der erstdiagnostizierten Patienten bereits vorhanden sind [3].

Insgesamt geht das Nasopharynxkarzinom mit einer deutlich beeinträchtigten Lebensqualität und einer verringerten Lebenserwartung einher. Die Prognose und Therapie ist stadienabhängig und aufgrund der häufig erst spät eintretenden Symptomatik ungünstig. Prognostisch relevant und sich auf das Outcome auswirkend sind unter anderem der histologische Subtyp, das Tumorstadium gemäß Tumor-Nodi-Metastasen (TNM)-Klassifikation und das Vorhandensein bzw. die Höhe des Plasma-Titers für EBV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) vor und nach Behandlung [4].

Ätiologie und Pathogenese

Epidemiologisch zeigt das Nasopharynxkarzinom bezüglich des Auftretens eine auffällige geographische Verteilung mit gehäuftem Auftreten (Endemiegebiete) im südostasiatischen Raum und erhöhter Inzidenz in Teilen Nordafrikas. In diesen Regionen treten etwa 70 % aller weltweiten Fälle auf und die Inzidenzen betragen etwa 20 bis 30 pro 100.000 Einwohner. Damit sind die Inzidenzen in diesen Regionen ca. 50- bis 100-mal höher als in anderen Regionen. Als Ursache wird ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen und Umweltfaktoren angenommen [3].

Die nicht-keratinisierenden Plattenepithelkarzinome kommen am häufigsten vor und sind beide stark mit EBV assoziiert. Dies scheint mitunter auch die geographische Häufung zu erklären, da es bei Menschen mit bestimmten genetischen Merkmalen und humane Leukozytenantigene (HLA)-Haplotypen nach Exposition durch eine chronisch-latente EBV-Infektion zur malignen Entartung von nasopharyngealen Zellen zu kommen scheint. Als weitere Risikofaktoren scheinen Alkohol- und Nikotinkonsum eine Rolle zu spielen [4]. Ebenso werden als Risikofaktoren das orale Mikrobiom und eine schlechte Mundhygiene, der Genuss von gesalzenem Fisch und das HPV diskutiert [5].

Die Inzidenzmuster der betroffenen Altersgruppe von Patienten mit Nasopharynxkarzinom variieren je nach endemischen und nicht-endemischen Regionen. In endemischen Gebieten wird die höchste Inzidenz bei einem Durchschnittsalter von etwa 50 Jahren beobachtet,

während in nicht-endemischen Ländern wie Deutschland die Inzidenz mit steigendem Alter zunimmt. In bestimmten Populationen mit niedriger bis mittlerer Inzidenz zeigt sich zudem ein 2. Anstieg im Jugendalter. Unabhängig von Alter und geografischen Standort sind Männer etwa 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Frauen. Für das Jahr 2040 wird ein globaler Anstieg der Fälle von Nasopharynxkarzinomen bei Erwachsenen um etwa 30 % prognostiziert. Aktuelle Leitlinien differenzieren in ihren Empfehlungen nicht zwischen Patienten aus endemischen vs. nicht-endemischen Gebieten und auch nicht nach WHO-Typ [3].

Diagnose und Schweregradeinteilung

Die Routine-Staging-Verfahren umfassen die Erfassung der Krankengeschichte, körperliche Untersuchungen, Blutuntersuchungen, biochemische Serumanalysen, Nasopharyngoskopie sowie Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans des Nasopharynx und der Schädelbasis. Die MRT wird als die genaueste Methode zur Bestimmung des lokalen Tumorstaging angesehen, da sie besonders geeignet zur Beurteilung der Mukosa und der angrenzenden anatomischen Strukturen ist, sowie die Infiltration der Schädelbasis und der Hirnnerven darstellen kann. Daher sollte die MRT bevorzugt eingesetzt werden, wenn sie verfügbar ist und das Fachwissen des Zentrums es zulässt. Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET)/CT wird empfohlen, um Fernmetastasen zu erkennen, insbesondere bei lokal fortgeschrittener Erkrankung [5].

Die meisten Leitlinien empfehlen eine qualitative und quantitative Bestimmung des EBV-Status durch Immunhistochemie (IHC), In-situ-Hybridisierung (ISH) und Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR). Die EBV-DNA-Plasmakonzentration korreliert mit dem Krankheitsstadium und dient als Surrogatmarker für das Therapieansprechen sowie zur Früherkennung von Tumorrückfällen in der Nachsorge [3].

Vor der Behandlung sollten Audiometrie, zahnärztliche Untersuchungen und Bewertungen des Ernährungsstatus durchgeführt werden. Die Integration von EBV-DNA in das Staging kann die prognostische Fähigkeit des TNM-Staging-Systems verbessern. Ebenso können Quality of Life (QoL)-Skalen als Prädiktoren für das Gesamtüberleben erhoben werden [5].

Die Tumorklassifikation erfolgt nach der TNM-Klassifikation, aus der sich entsprechend der patientenindividuellen TNM-Konstellation das jeweilige Tumorstadium gemäß Union for International Cancer Control (UICC) ableitet. Anders als bei anderen Kopf-Hals-Tumoren wurde der Verdacht auf eine extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen (Extranodal Extension, ENE) sowie der prognostisch relevante EBV-Status bis zuletzt für die Stadieneinteilung nach Version 8 der UICC-Stadien nicht in Betracht gezogen [3]. In der zuletzt aktualisierten Stadieneinteilung der Version 9 wurde ENE als Kriterium für den Lymphknotenstatus N3 hinzugefügt, wohingegen der EBV-Status bislang weiterhin keinen Eingang in die Stadieneinteilung der aktualisierten Version gefunden hat [6].

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß aktueller Fachinformation von Toripalimab mit Stand September 2025 lautet das zugelassene Indikationsgebiet von Toripalimab: Toripalimab 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 [7].

Die Zulassung von Toripalimab für das oben genannte Indikationsgebiet in der Europäischen Union wurde am 19.09.2024 erteilt und am 28.03.2025 an einen neuen Zulassungsinhaber übertragen [8, 9].

Demnach besteht die Zielpopulation von Toripalimab laut Europäischer Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) grundsätzlich aus Patienten, die folgende Charakteristika aufweisen [7]:

- Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren UND
- Metastasiertes Nasopharynxkarzinom ODER

Rezidivierendes Nasopharynxkarzinom, welches weder operabel ist noch für eine Strahlentherapie infrage kommt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

Abhängigkeit der Therapieoptionen vom Tumorstadium

Die TNM-Klassifikation des Nasopharynxkarzinoms wird verwendet, um das Stadium des Tumors gemäß UICC zu bestimmen.

Die UICC-Stadien für das Nasopharynxkarzinom wurden kürzlich überarbeitet und im Januar 2025 in der 9. Version veröffentlicht [6]. Aktuell verfügbare Leitlinien, wie die im Folgenden ausgeführte Clinical Practice Guideline der Fachgesellschaften European Society for Medical Oncology (ESMO) und European Network for Rare Adult Solid Cancer (EURACAN), beziehen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch auf die UICC-Stadieneinteilung in Version 8 [5, 10].

Die aktuelle Version 9 der UICC-Stadieneinteilung für das Nasopharynxkarzinom hat die TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung der Tumoren angepasst. Während in der TNM-Kategorisierung die T-Kategorie weitgehend unverändert blieb, wurde in der N-Kategorie eine ENE – also eine extrakapsuläre Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen – als Kriterium für N3 hinzugefügt. In der M-Kategorie wurde M1 anhand des Kriteriums, wie viele Metastasen vorliegen, in die Unterstadien M1a (≤ 3 metastatische Läsionen in ≥ 1 Organ/Lokalisation) und M1b (> 3 metastatische Läsionen in ≥ 1 Organ/Lokalisationen) unterteilt. Bezüglich der Stadieneinteilung wurden, in Anbetracht angepasster Prognosen durch neue Behandlungsmöglichkeiten, in der neuen Stadieneinteilung die ehemaligen Stadien I und II in den neuen Stadien IA und IB zusammengefasst, die ehemaligen Stadien III bzw. IVA heruntergestuft zu den Stadien II bzw. III, sowie das Stadium IV nun exklusiv für Patienten mit Fernmetastasierung (M1-Status) reserviert. Stadium IV wurde nun neu, analog zur neuen Einteilung des M-Status, unterteilt in Stadium IVA (beliebiges T, beliebiges N, M1a [≤ 3 metastatische Läsionen in ≥ 1 Organ/Lokalisation]) und Stadium IVB (beliebiges T, beliebiges N, M1b [> 3 metastatische Läsionen in ≥ 1 Organ/Lokalisation]).

Patienten ohne Fernmetastasen befinden sich damit in der neuen Klassifikation nur noch ausschließlich in den Stadien I bis III. Damit wurde die Klassifikation des Nasopharynxkarzinom der Klassifikation anderer solider Tumoren, wie bspw. HPV-assoziiertes Oropharynxkarzinome, angeglichen [6].

Eine vergleichende Übersicht der entsprechenden Änderungen ist in Abbildung 3-1 dargestellt:

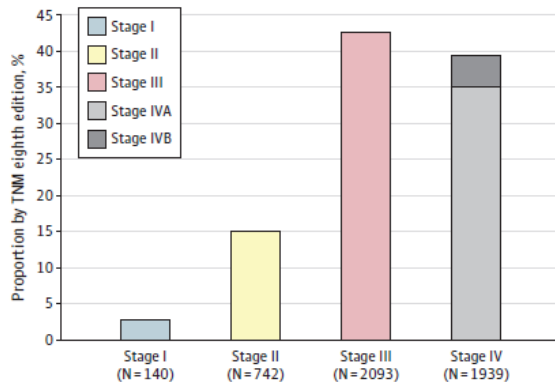
A, T and N groupings, eighth edition

		T1	T2	T3	T4
M0	N0	I	II	III	IVA
	N1	II	II	III	IVA
	N2	III	III	III	IVA
	N3	IVA	IVA	IVA	IVA
M1	Any N	IVB			

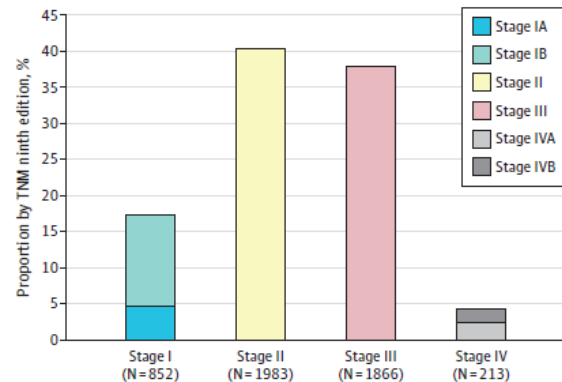
A, T and N groupings, ninth edition

		T1	T2	T3	T4
M0	N0	IA	IA	II	III
	N1	IB	IB	II	III
	N2	II	II	II	III
	N3	III	III	III	III
M1	M1a	IVA			
	M1b	IVB			

C Distribution with eighth edition



D Distribution with ninth edition



Corresponding distribution of stages by TNM eighth edition and TNM ninth version for the whole series.

Abbildung 3-1: TNM-Gruppierungsmuster

A: T-, N- und M-Klassifikationen, 8. Ausgabe; B: T-, N- und M-Klassifikationen, 9. Ausgabe; C: Verteilung nach der 8. Ausgabe; D: Verteilung nach der 9. Ausgabe.

TMN: Tumor-Nodi-Metastasen.

Quelle: Nach [6]

In der kurativen Primärsituation bei lokal begrenzten Tumoren (UICC-Stadium I, TNM-Klassifikation cT1 cN0) wird aufgrund der eingeschränkten operativen Erreichbarkeit und der hohen Strahlensensibilität eine alleinige Strahlentherapie in Form einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie des Primärtumors empfohlen, häufig ergänzt durch eine Induktions- oder adjuvante Chemotherapie. Im Gegensatz dazu gestaltet sich die Auswahl der geeigneten Therapieoption in einer Rezidivsituation als komplexer [5].

Eine Rezidivsituation wird definiert als das Wiederauftreten des Tumors nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung. Dies kann lokal im ursprünglichen Tumorbereich, regionär in den umliegenden Lymphknoten oder als Fernmetastasen in anderen Körperregionen geschehen:

- Lokales Rezidiv: Der Tumor tritt erneut im Nasopharynx (im Primärtumorgewebe oder in unmittelbarer Nähe) auf.
- Regionäres Rezidiv: Der Tumor tritt in den regionalen Lymphknoten auf.
- Fernmetastasen: Der Tumor breitet sich auf entfernte Organe oder Gewebe aus.

Die Behandlung eines Rezidivs kann je nach Lage und Ausdehnung des Tumors variieren und umfasst oft eine erneute Strahlentherapie, chirurgische Eingriffe oder systemische Therapien wie Chemotherapie oder Immuntherapie. Eine erneute Strahlentherapie (Re-Radiatio) geht mit erheblichen Nebenwirkungen durch eine hohe Toxizität einher. Hierbei ergibt sich laut Studienlage aktuell eine therapieassoziierte Mortalität von durchschnittlich 33 % [11]. Deshalb ist im Falle lokaler oder regionärer Rezidive der (i.d.R. endoskopisch durchgeführten) Chirurgie aufgrund der verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit der Vorzug zu gewähren, sofern möglich [12].

Voraussetzung für die Behandlungsoption einer Operation ist die Operabilität der jeweiligen Patienten. Die Operation steht, insbesondere durch die hohe Komplexität aufgrund ihrer anatomischen Lagebeziehung zu wichtigen Nerven- und Gefäßstrukturen, je nach individueller Tumor- und Krankheitskonstellation nicht allen Patienten zur Verfügung. Aufgrund ihres technischen Anspruchs ist diese Therapie zudem nur in speziellen Behandlungszentren verfügbar und vorgesehen.

Patienten mit nicht-keratinisierendem Nasopharynxkarzinom in den fortgeschrittenen Stadien III bis IVA benötigen eine intensiviertere, systemische Behandlung. Ein häufiges Problem der herkömmlichen Chemotherapien ist in diesem Kontext ein vorzeitiger Behandlungsabbruch oder eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen. So schließen nur ungefähr 60 % der Patienten die geplanten Behandlungszyklen einer adjuvanten Chemotherapie wie geplant ab [5].

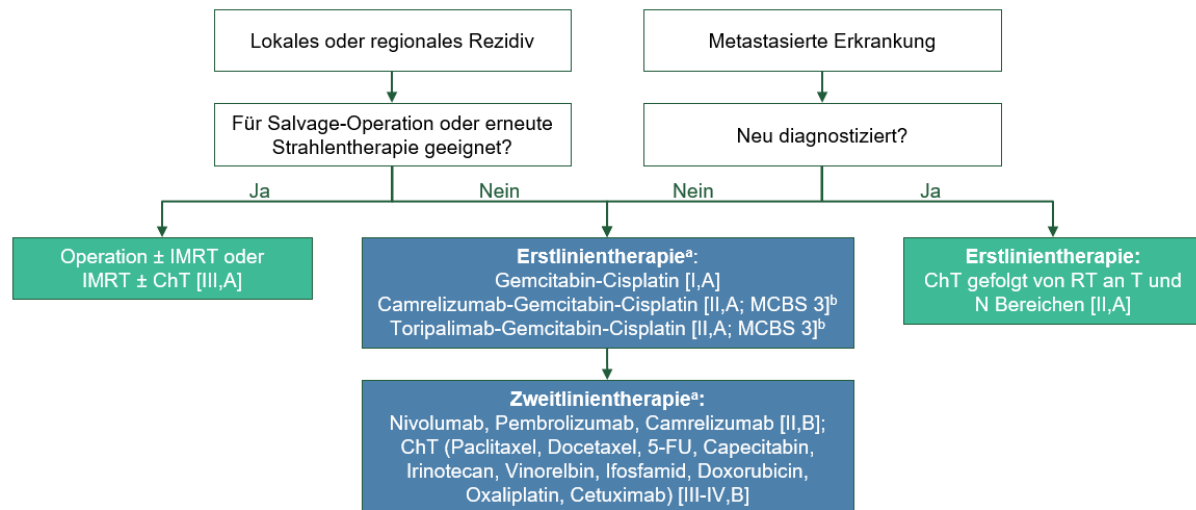
Ebenso schwierig gestaltet sich bisher die Behandlung von Patienten mit fernmetastasiertem Nasopharynxkarzinom (M1) im Stadium IV. Die Neigung des Nasopharynxkarzinoms, Fernmetastasen zu entwickeln, ist eine Hauptursache für Behandlungsversagen und Tod [5].

Therapie des metastasierten Nasopharynxkarzinoms oder lokoregionaler Rezidive, die nicht auf kurative Ansätze ansprechen

Eine Heilung ist bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom im Allgemeinen 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 zumindest so lange wie möglich zu erhalten. Zuletzt zeigten 2 randomisierte Phase III-Studien eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS), wenn eine Immuntherapie (Camrelizumab oder Toripalimab) zur Erstlinienbehandlung mit Cisplatin und Gemcitabin hinzugefügt wurde, gefolgt von einer Erhaltungstherapie. Hierbei konnte überdies auch ein signifikanter Überlebensvorteil unter Toripalimab im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [HR] = 0,63 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,45; 0,89], $p = 0,008$) festgestellt werden, welcher sich unabhängig vom Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expressionsniveau – also sowohl bei hoher als auch bei niedriger PD-L1-Expression – zeigt und in Überlebensraten für Toripalimab von 90,9 % (vs. 87,1 % für Placebo) nach 1 Jahr, 78,0 % (vs. 65,1 % für Placebo) nach 2 Jahren und 64,5 % (vs. 49,2 % für Placebo) nach 3 Jahren resultiert [13–15].

Aufgrund der Studienlage wurde mittlerweile die Empfehlung zum Einsatz von Immuntherapien als Erstlinientherapien in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin in der Behandlung von lokalen oder regionalen Rezidiven, welche keiner Operation oder Re-Radiatio zugeführt werden können, sowie metastasierten Stadien in die Empfehlungen mitaufgenommen [10].

Abbildung 3-2 zeigt die Therapieempfehlungen im entsprechenden Tumorstadium entsprechend der ESMO-EURACAN-Leitlinie:



Therapiealgorithmus für rezidivierendes und/oder metastasiertes NPC

5-FU, 5-Fluorouracil; ChT, Chemotherapie; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; IMRT, Intensitätsmodulierte Radiotherapie; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit (Ausmaß des klinischen Nutzens); N, Lymphknoten; NPC, Nasopharynxkarzinom; RT, Radiotherapie; T, Tumor.

^aBerücksichtigung von RT [III, B] oder Operation [IV, C] in metastatischen Bereichen.

^bESMO-MCBS v1.1 wurde verwendet, um Bewertungen für Therapien/Indikationen zu berechnen, die von der EMA oder FDA zugelassen wurden. Die Bewertungen wurden von der ESMO-MCBS-Arbeitsgruppe berechnet und vom ESMO-Leitlinienkomitee validiert (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

Abbildung 3-2: Behandlungsalgorithmus für rezidivierendes und/oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom

ChT: Chemotherapie; IMRT: Intensity-Modulated Radiotherapy (Intensitätsmodulierte Strahlentherapie); MCBS: Magnitude of Clinical Benefit Scale; RT: Radiotherapie.

Quelle: Nach [10]

Überblick über die einzelnen Behandlungsoptionen:

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Anzahl der zugelassenen Behandlungsoptionen für Patienten mit metastasiertem Nasopharynxkarzinom oder rezidiviertem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, Nasopharynxkarzinom in Deutschland limitiert.

Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin

Die Kombination von Gemcitabin und Cisplatin ist in internationalen und europäischen Leitlinien als empfohlene Erstlinientherapie für Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem Nasopharynxkarzinom etabliert und gehört damit in Deutschland zu den Standardtherapieempfehlungen, wenngleich im entsprechenden Indikationsgebiet des Nasopharynxkarzinoms für diese Kombination hierzulande keine spezifische Zulassung vorliegt, sondern die Therapie regelhaft off-label eingesetzt wird [5, 10].

Im direkten Vergleich mit einer anderen platinbasierten Chemotherapie (in Kombination mit 5-Fluorouracil) konnte sich die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin durchsetzen. In der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase III-Studie GEM20110714 wurden 362 Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom untersucht und in 2 Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt Cisplatin (80 mg/m² intravenös [i. v.] am Tag 1) plus Gemcitabin (1 g/m² i. v. an den Tagen 1 und 8), während die Vergleichsgruppe Cisplatin (80 mg/m² i. v. am Tag 1) plus Fluorouracil (4 g/m² in kontinuierlicher i. v. Infusion über 96 Stunden) erhielt. Die Behandlung erfolgte alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen. Der primäre Endpunkt war das PFS. Die wichtigsten Ergebnisse waren, dass die mediane progressionsfreie Überlebenszeit im Gemcitabin-Arm 7,0 Monate betrug (95 %-KI: 4,4; 10,9), verglichen mit 5,6 Monaten im Fluorouracil-Arm (HR = 0,55 [95 %-KI: 3,0; 7,0]; p < 0,0001). Die Ergebnisse der Studie konnten zeigen, dass die Kombination von Cisplatin mit Gemcitabin das PFS bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom verlängert. Das mediane Gesamtüberleben betrug 29,1 Monate (Interquartilsabstand [Interquartile Range, IQR] 12,0 bis 31,5 [95 %-KI: 18,7; 39,5]) für Gemcitabin plus Cisplatin im Vergleich zu 20,9 Monaten (IQR 14,6 bis nicht erreicht [95 %-KI: 16,0; 25,8]) für Fluorouracil plus Cisplatin (HR = 0,62 [95 %-KI: 0,45; 0,84]; p = 0,0025). Aufgrund der positiven Studienergebnisse dieses Therapieschemas konnte es in der Folge als Standarderstlinientherapie für diese Patientengruppe etabliert werden [1, 16].

Camrelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Die Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Camrelizumab, Gemcitabin und Cisplatin gehört ebenso zu den Empfehlungen der europäischen ESMO-EURACAN-Leitlinie für die Erstlinientherapie des metastasierten oder rezidivierten Nasopharynxkarzinoms [10]. Demnach zeigte diese Wirkstoffkombination in der Phase III-Studie CAPTAIN-1st (NCT03707509) ein im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin um 2,8 Monate verlängertes PFS (Medianes PFS = 9,7 Monate [95 %-KI: 8,3; 11,4]) im Camrelizumab-Arm vs. 6,9 Monate (95 %-KI: 5,9; 7,3) im Placebo-Arm (HR = 0,54 [95 %-KI: 0,39; 0,76]; p = 0,0002) [13]. Zum Zeitpunkt der Analyse war das Gesamtüberleben in beiden Gruppen noch nicht ausreichend ereignisreich, um eine belastbare mediane Schätzung zu ermöglichen. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Camrelizumab-Arm nicht erreicht, im Vergleich zu 22,6 Monaten (95 %-KI: 19,2; nicht erreicht) im Placebo-Arm (HR = 0,67 [95 %-KI: 0,41; 1,11]). Trotz Empfehlung als Erstlinientherapie liegt für diese Wirkstoffkombination aktuell im entsprechenden Indikationsgebiet des Nasopharynxkarzinoms in Deutschland keine spezielle Zulassung vor, sodass diese Therapie hierzulande ebenfalls lediglich off-label zum Einsatz kommen kann.

Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin

Die amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt zur Behandlung des rezidivierten, nicht operablen, oligometastasierten oder metastasierten Nasopharynxkarzinom (ohne Operation oder Strahlentherapieoption) zur Erstlinientherapie darüber hinaus auch die Kombination aus dem ICI Tislelizumab, Gemcitabin und Cisplatin [17]. Tislelizumab konnte in der randomisierten Phase III-Studie RATIONALE-309 ein um 1,8 Monate signifikant verlängertes PFS von 9,2 Monaten vs. 7,4 Monaten im Placebo-Arm

zeigen (HR = 0,52 [95 %-KI: 0,38; 0,73]; $p < 0,0001$) [17, 18]. Bislang konnte in dieser Studie jedoch kein signifikant verbessertes Gesamtüberleben für Tislelizumab vs. Placebo nachgewiesen werden [18].

Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht in einem Update der oben genannten ESMO-EURACAN-Leitlinie für den europäischen Raum implementiert. Am 09.07.2025 wurde die Zulassung für Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom für Europa erteilt. Damit ist diese Kombination auch in Deutschland mit der Indikationserweiterung zur Behandlung des Nasopharynxkarzinoms verfügbar [19].

Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde anhand der Studie JUPITER-02 untersucht. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte (1:1), doppelt-verblindete, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie, die Toripalimab in Kombination mit Chemotherapie (Gemitabin/Cisplatin) gegenüber Placebo (+ Gemcitabin/Cisplatin) bei Patienten mit histologischer/zytologischer Bestätigung eines rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms untersucht. Die Bewertung erfolgte unter anderem anhand des Gesamtüberleben, des PFS, des Ansprechens (objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate), des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 (EORTC QLQ - C30) und EORTC QLQ - Head and Neck 35 (H&N35) und der Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) [15, 20].

Daten der Studie JUPITER-02 demonstrierten, dass Toripalimab bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom in Kombination mit Chemotherapie ($n = 146$) bei einem medianen Überlebens-Follow-Up von 36,0 Monaten das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung um 48 % und das Sterberisiko um 37 % im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie ($n = 143$) reduzieren konnte. Die finale PFS-Analyse zeigte ein um 13,2 Monate signifikant verlängertes medianes PFS unter Toripalimab im Vergleich zu Placebo (21,4 vs. 8,2 Monate, HR = 0,52 [95 %-KI: 0,37; 0,73]). Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 36,0 Monaten wurde eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Toripalimab festgestellt (HR = 0,63 [95 %-KI: 0,45; 0,89], 2-seitiger $p = 0,008$). Das mediane Gesamtüberleben wurde im Toripalimab-Arm nicht erreicht, während es im Placebo-Arm 33,7 Monate betrug. Ein konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Toripalimab wurde sowohl in Subgruppen mit hoher als auch mit niedriger PD-L1-Expression beobachtet. Die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten betragen im Toripalimab-Arm 90,9 %, 78,0 % und 64,5 % gegenüber 87,1 %, 65,1 % und 49,2 % im Placebo-Arm. Auch ein langfristiger Überlebensvorteil konnte anhand der 5-Jahres-Gesamtüberleben-Daten gezeigt werden, mit einer Rate von 52,0 % im Toripalimab-Arm gegenüber 33,9 % im Placebo-Arm [8, 9, 15, 21, 22].

Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin deckt als Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom den bisher bestehenden therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe in Deutschland, da sie das Überleben der Patienten gegenüber dem bisherigen Therapiestandard deutlich verbessert. Dies führte auf Basis der PFS-Daten zu einer Aufnahme in die aktualisierte ESMO-Leitlinie 2022 und zu einer Aufnahme in die aktuelle Therapieleitlinie der NCCN als einzige präferierte Therapieoption in der Erstlinienbehandlung [10, 17].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz des Nasopharynxkarzinoms in Deutschland ist die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [23].

Prävalenz des Nasopharynxkarzinom in Deutschland

Spezifische Prävalenzdaten für das Nasopharynxkarzinom liegen in Deutschland derzeit nicht vor. Weder das ZfKD noch der Bericht „Krebs in Deutschland“ oder das Tumorregister München stellen hierzu detaillierte Prävalenzdaten bereit.

Das ZfKD veröffentlicht jedoch Daten zur Prävalenz für die umfassendere Kategorie der Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [International Classification of Disease 10th Edition, ICD-10] C00-C14), welche das Nasopharynxkarzinom (ICD-10 C11) einschließt. Im Jahr 2019 betrug die 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland 46.041 Patienten mit einer rohen Rate von 55,4 pro 100.000 Einwohner. Die 1-Jahres-Prävalenz wird 2019 mit 12.385 Patienten und einer rohen Rate von 14,9 pro 100.000 Einwohner angegeben [23]. Im Bericht „Krebs in Deutschland“ gibt das Robert Koch-Institut eine Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen (C00 – C14) für das Jahr 2019 – 2021 in Deutschland an (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Krebserkrankungen der Mundhöhle und Rachen (C00 – C14) für das Jahr 2021 – 2023 in Deutschland

	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen						
Neuerkrankungen	4.390	9.410	4.380	9.140	4.230	8.650
rohe Neuerkrankungsrate ¹	10,4	22,9	10,4	22,3	10,0	21,1
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	6,3	15,6	6,2	15,0	5,9	14,0
	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Mortalität						
Sterbefälle	1.421	3.796	1.462	3.761	1.428	3.768
rohe Sterberate ¹	3,4	9,2	3,5	9,3	3,4	9,2
standardisierte Sterberate ^{1,2}	1,7	5,9	1,8	5,9	1,7	5,7
	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz und Überlebensraten						
Prävalenz	14.900	28.100	24.700	46.500	37.400	70.900
absolute Überlebensrate (2021 – 2023) ³	55	47	40	31	-	-
relative Überlebensrate (2021 – 2023) ³	63	54	52	43	-	-
1: je 100.000 Personen						
2: altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung						
3: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Quelle: [24]						

Für die nordischen Länder (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) wird für das Jahr 2022 eine Gesamtprävalenzrate von 4,1 pro 100.000 Einwohner (Frauen: 3/100.000; Männer: 5,1/100.000) angegeben [25, 26]. Zieht man basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts für 2025 eine Bevölkerung von 84.756.900 Personen in Deutschland heran [27], ergibt sich für Deutschland eine Prävalenz von 3.475 Personen.

Inzidenz des Nasopharynxkarzinoms in Deutschland

In Deutschland zählt das Nasopharynxkarzinom zu den sehr seltenen Krebserkrankungen. Das ZfKD gibt für Deutschland für das Jahr 2022 die Inzidenz mit einer rohen Rate von 0,5 pro 100.000 Einwohner (Frauen: 0,2/100.000; Männer: 0,7/100.000) und eine Fallzahl von 382 Patienten (Frauen: 100; Männer: 282) an [23].

Die Altersverteilung des Nasopharynxkarzinom zeigt, dass die Erkrankung zwar in allen Altersgruppen auftreten kann, sich jedoch typischerweise im mittleren bis höheren Erwachsenenalter häuft, vornehmlich zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr [23]. Eine detailliertere Analyse der ZfKD-Datenbankabfrage für die Jahre 1999 - 2022 (Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4, [23]) verdeutlicht, dass das Nasopharynxkarzinom bei Kindern und jungen Erwachsenen seltener ist, die Fallzahlen mit zunehmendem Alter ansteigen und einen deutlichen Gipfel im höheren Erwachsenenalter – speziell zwischen 60 und 64 Jahren – erreichen, bevor sie wieder abnehmen. Grabenbauer (2006) beschreibt in diesem Zusammenhang eine Altersverteilung mit einem Plateau über 45 Jahre [28].

Zwischen 1999 und 2022 zeigt sich bei den absoluten Fallzahlen des Nasopharynxkarzinoms in Deutschland eine weitgehend konstante Entwicklung mit jährlichen Schwankungen um einen stabilen Mittelwert von etwa 404 Fällen pro Jahr (Abbildung 3-3) [23]. Die geringste Anzahl an Fällen wurde im Jahr 2000 mit 335 Fällen verzeichnet, während der Spitzenwert im Jahr 2004 mit 459 Fällen erreicht wurde. Betrachtet man die letzten verfügbaren 10 Jahre des Beobachtungszeitraums (2012 bis 2022), ist die rohe Rate der Inzidenz in diesem Zeitraum mit einem Wert von 0,5 Fällen pro 100.000 Einwohner konstant. Unter dieser Annahme ergibt sich für das Jahr 2025 eine Fallzahl von 424 Patienten [23, 27].

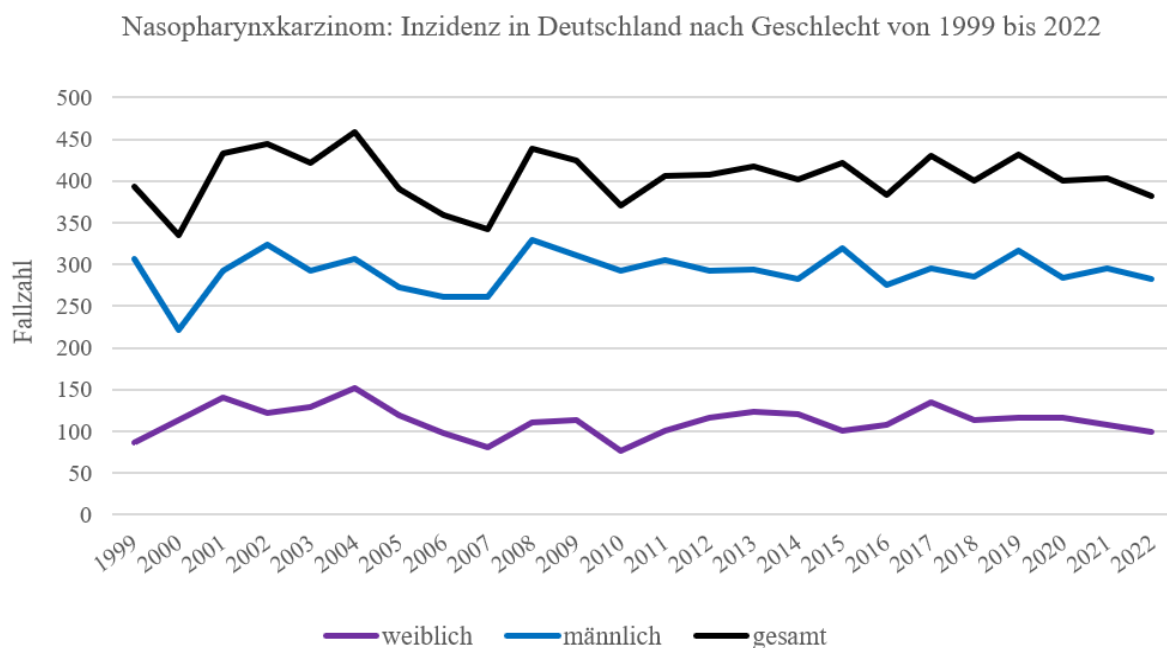


Abbildung 3-3: Inzidenz nach Jahren und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose bösartige Neubildung des Nasopharynx (ICD 10-C11), Jahre: 1999 – 2022
 ICD-10: International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision).
 Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [23]

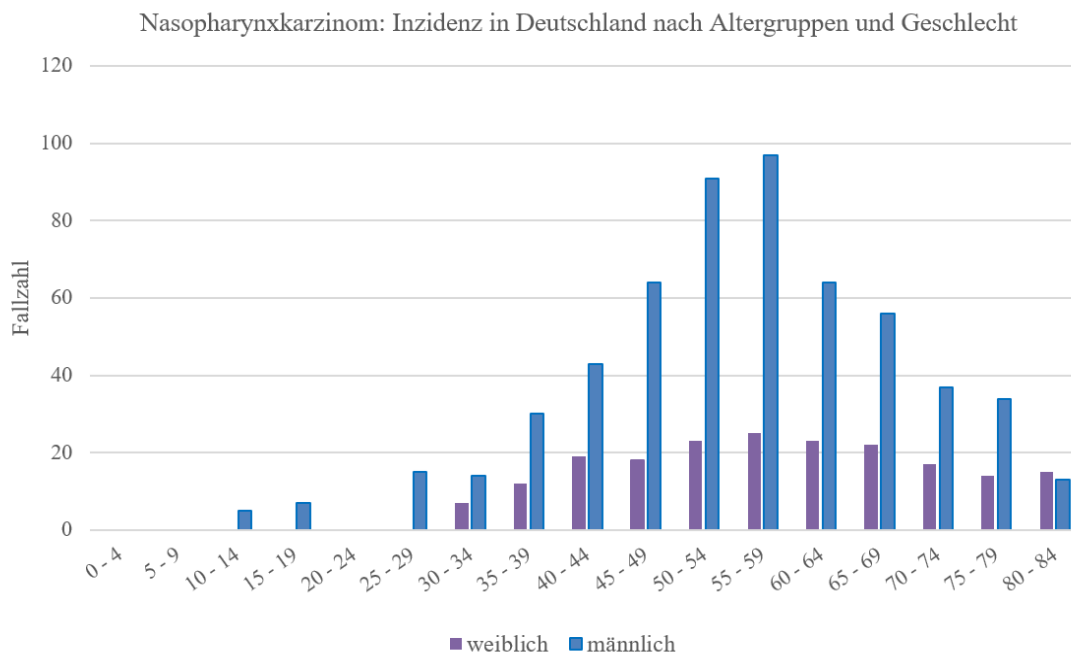


Abbildung 3-4: Inzidenz nach Altersgruppen und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose bösartige Neubildung des Nasopharynx (ICD 10-C11), Jahre: 2021 – 2022

ICD-10: International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision).

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [23]

Unsicherheit der Schätzung

Die herangezogenen epidemiologischen Daten sind mit Unsicherheiten behaftet.

Für die Prävalenz des Nasopharynxkarzinoms (ICD-10 C11) liegen für Deutschland keine spezifischen Daten vor. Die vom ZfKD ausgewiesenen Prävalenzdaten für die übergeordnete Gruppe der Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) weisen eine geringe Spezifität auf und erlauben lediglich eine grobe Einordnung der Krankheitslast. Die zur Quantifizierung der Prävalenz vorgenommene Extrapolation von Daten aus den nordischen Ländern (NORDCAN) unterliegt einer Unsicherheit, da die Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation aufgrund potenzieller Unterschiede in Risikofaktoren, demografischen Strukturen und der medizinischen Versorgung nicht vollständig gesichert ist.

Die Schätzung der zukünftigen Inzidenz für das Jahr 2025 basiert auf einer Fortschreibung der rohen Rate, die im Zeitraum von 2012 bis 2022 mit 0,5 pro 100.000 Einwohnern weitgehend konstant war. Dieser Methodik liegt die vereinfachende Annahme einer auch zukünftig stabilen Inzidenzrate zugrunde. Dynamische Einflüsse, wie Änderungen in der Diagnosestellung oder bei den Risikofaktoren, werden hierbei nicht abgebildet. Die absolute Zahl der prognostizierten Fälle ist zudem von der Genauigkeit der zugrunde liegenden Bevölkerungsvorausberechnung abhängig.

Trotz der dargelegten Limitationen erscheint das gewählte Vorgehen angesichts der verfügbaren Datenlage als nachvollziehbar. Insbesondere die für die Inzidenz beobachtete Stabilität in einem 10-Jahres-Zeitraum verleiht der Annahme einer konstanten Rate eine hinreichende Plausibilität, um eine fundierte Näherung für die Zahl der zukünftigen Neuerkrankungen zu ermitteln.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Toripalimab	85 – 191	76 – 171
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: [29]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Ausgehend von den vom ZfKD berichteten Fallzahlen von Nasopharynxkarzinomen wurde die Zielpopulation schrittweise gemäß Abbildung 3-5 berechnet. Hierfür wurden die Anteile für Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem Nasopharynxkarzinom mittels der Verknüpfung relevanter epidemiologischer Kennzahlen aus öffentlichen Quellen mit Daten zu Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten aus publizierten Studien ermittelt. Da die Behandlungsmöglichkeiten für die Mehrheit der Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom weitgehend auf palliative systemische Therapien beschränkt sind [30], setzt sich die Zielpopulation aus Nasopharynxkarzinom bei Erstdiagnose mit Fernmetastasen (Stadium M1) und rezidivierendem Nasopharynxkarzinom zusammen.

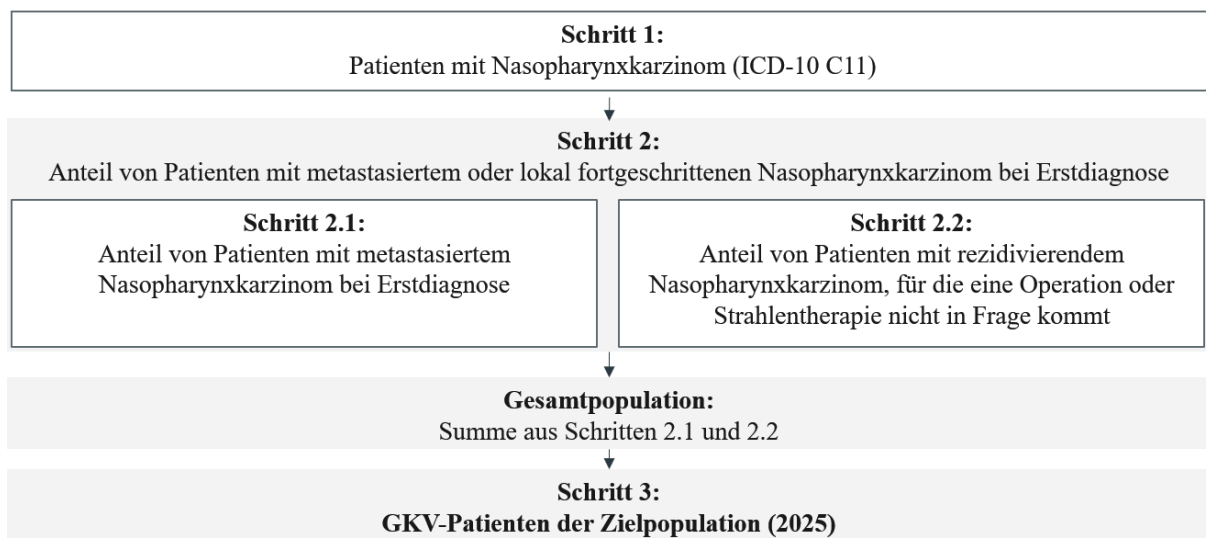


Abbildung 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Toripalimab

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision).
Quelle: Eigene Darstellung

Schritt 1: Patienten mit Nasopharynxkarzinom (ICD-10 C11)

Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation war die rohe Rate für das Nasopharynxkarzinom, die vom ZfKD erfasst wurde. Für die Jahre 2012 bis 2022 wird ein Wert von 0,5 pro 100.000 Einwohner angegeben [23]. Durch Anwendung der konstanten Inzidenzrate von 0,5 pro 100.000 Einwohner auf die vom Statistischen Bundesamt prognostizierte Bevölkerungszahl (84.756.900 Einwohner) für das Jahr 2025 wurde eine Fallzahl von 424 geschätzt [27].

Schritt 2: Anteil von Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem Nasopharynxkarzinom bei Erstdiagnose

Schritt 2.1: Anteil von Patienten mit metastasiertem Nasopharynxkarzinom bei Erstdiagnose

Für Deutschland liegen keine spezifischen Daten zum Anteil der Patienten vor, die bei der Erstdiagnose mit einem metastasiertem Nasopharynxkarzinom diagnostiziert werden. Internationalen Daten zufolge weisen etwa 5 % bis 15 % der Patienten mit Nasopharynxkarzinom bereits bei der Erstdiagnose Fernmetastasen (Stadium M1) auf [31, 32].

Für die Schätzung der Zielpopulation in Deutschland musste auf diese internationale Rate für denovo M1-Erkrankungen zurückgegriffen werden, wobei diese Übertragung als Limitation zu kennzeichnen ist.

Ausgehend von 424 Fällen mit Nasopharynxkarzinom ergeben sich für das Jahr 2025 21 bis 64 Patienten, die mit einem metastasiertem Nasopharynxkarzinom diagnostiziert werden.

Schritt 2.2: Anteil von Patienten mit rezidivierendem Nasopharynxkarzinom, für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt

Für den Anteil der Patienten, der nach kurativer Erstbehandlung ein Rezidiv erleiden, das nicht operiert oder bestrahlt werden kann, gibt es keine expliziten Angaben für Deutschland. Um sich an die Schätzung anzunähern, wurde zunächst der Patientenanteil berechnet, der typischerweise ein Rezidiv erlebt. Etwa 15 bis 30 % der Patienten entwickeln ein Rezidiv (lokal, regional oder als Fernmetastasen) [32]. Der in einer neueren Publikation angegebene Wert von 20 % liegt innerhalb dieser Spanne [31]. Die meisten rezidivierenden Fälle sprechen nicht auf eine Salvage-Therapie mit Operation und/oder Strahlentherapie an – selbst dann nicht, wenn diese durch eine begleitende Chemotherapie ergänzt wird. Daher sind die Behandlungsmöglichkeiten für die Mehrheit der Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom weitgehend auf palliative systemische Therapien beschränkt [30].

Laut den Angaben in der Fachinformation ist der Einsatz von Toripalimab bei fortschreitendem Nasopharynxkarzinom denjenigen vorbehalten, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie als Behandlungsoption in Betracht kommt [7]. Die Festlegung der genauen Behandlungsstrategie sowie die Entscheidung für oder gegen einen solchen therapeutischen Ansatz erfordert bei Patienten eine individuelle Beurteilung unter Abwägung unterschiedlicher Faktoren für jeden einzelnen Betroffenen. Für den deutschen Versorgungskontext im Hinblick auf das Nasopharynxkarzinom liegen daher keine Daten vor, anhand derer eine Abschätzung dieses Anteils an Patienten möglich wäre. Mangels verfügbarer Daten lässt sich die Anzahl an Patienten mit Nasopharynxkarzinom, für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt, nicht weiter konkretisieren. Dieses Vorgehen ist mit einer leichten Unsicherheit behaftet und führt bei der Schätzung der Patientenzahlen für das Nasopharynxkarzinom zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Basierend auf der Patientenzahl aus Schritt 1 ergibt sich für den Anteil von Patienten mit rezidivierendem Nasopharynxkarzinom 64 bis 127 Fälle.

Die Zielpopulation setzt sich somit aus Patienten mit metastasiertem sowie fortgeschrittenem und rezidivierendem Nasopharynxkarzinom zusammen. Aus den hierfür in den Schritten 2.1 und 2.2 summierten Anzahl ergibt sich eine Spanne von 85 bis 191 Patienten.

Schritt 3: GKV-Patienten der Zielpopulation (2025)

Im letzten Schritt musste auf die erhaltene Zielpopulation der Anteil in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berechnet werden. Basierend auf den Kennzahlen der GKV für März 2025 berichtet der GKV-Spitzenverband einen Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 89,35 % [33]. Unter Berücksichtigung dieses prozentualen Anteils ergibt sich für erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom eine Spanne für die Zielpopulation in der GKV von 76 bis 171 Patienten.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Prognose der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre wurde die für 2025 hergeleitete Größe der Zielpopulation herangezogen und fortgeführt. Da die rohe Rate der Inzidenz in den letzten 10 Jahren konstant war, wurde zur Fortführung der Zielpopulation die Fortführung der Bevölkerungsentwicklung herangezogen [27].

Tabelle 3-3: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030

	2025 ^a	2026 ^b	2027 ^b	2028 ^b	2029 ^b	2030 ^b
Geschätzte Bevölkerung	84.756.900	84.877.900	84.977.400	85.055.900	85.113.900	85.151.700
Geschätzte Fallzahl Nasopharynxkarzinom	424	424	425	425	426	426
Zielpopulation Untergrenze	85	85	85	85	85	85
Zielpopulation Obergrenze	191	191	192	192	192	192
GKV-Zielpopulation Untergrenze^c	76	76	76	76	76	76
GKV-Zielpopulation Obergrenze^c	171	171	172	172	172	172

a: Berechnung gemäß Abschnitt 3.2.4.

b: Fortführung der Patientenanzahl gemäß Wachstumsrate der Bevölkerung für die Ober- und Untergrenze aus Abschnitt 3.2.4.

c: Für die 5-Jahres-Prognose wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung aus dem Jahr 2025 als Konstante verwendet.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Quelle: [29]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Toripalimab	Erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignetem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	76 – 171 ^a
a: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: [29]			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es besteht ein Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation von Toripalimab, dessen Ausmaß auf Basis der Studienergebnisse erheblich ist. Aus den verfügbaren Studiendaten ergeben sich keine Hinweise auf einen abweichenden Zusatznutzen für einzelne Patientengruppen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen in Modul 4A). Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht daher der gesamten in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation.

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 [34]. Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom mit einem Score von 4 bewertet, was einen sehr hohen klinischen Nutzen im nicht-kurativen Setting bedeutet [35].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden aus Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Zusätzliche Informationen zum Krankheitsbild und zur Therapie des Nasopharynxkarzinom wurden europäischen und internationalen Leitlinien entnommen, die über eine freie Internetsuche identifiziert wurden. Die Suche wurde im Mai 2025 durchgeführt und im Oktober 2025 überprüft. Details zur Wirksamkeit und Indikation der einzelnen aufgeführten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen wurden aus den jeweiligen europäischen und internationalen Leitlinien und Studien entnommen.

Die Informationen zur Beschreibung der Inzidenz und Prävalenz sowie zur Herleitung der Zielpopulation wurden ebenfalls aus Quellen entnommen, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed identifiziert wurden. Die Recherche wurde im Mai 2025 durchgeführt und im Oktober 2025 überprüft. Konkrete Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen lediglich für die übergeordnete Kategorie der Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00–C14) vor und basieren auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [23]. Die Angaben zu rohen Inzidenzraten sowie zu absoluten Fallzahlen des Nasopharynxkarzinoms (ICD-10 C11) stützen sich ebenfalls auf Daten des ZfKD [23]. Ausgehend von den dort berichteten Informationen wurde die Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 abgeleitet. Die Größe der Bevölkerung in Deutschland wurde der offiziellen Bevölkerungsvorausschätzung des Statistischen Bundesamts entnommen. Zur Charakterisierung der Zielpopulation wurde zudem die Fachinformation zu Toripalimab vom September 2025 mit Veröffentlichungsdatum 11.09.2025 herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Chen Y-P, Chan ATC, Le Q-T, et al. *Nasopharyngeal carcinoma*. Lancet. 2019; 394 (10192): 64–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30956-0).
2. Wang H-Y, Chang Y-L, To K-F, et al. *A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma*. Chin J Cancer. 2016; 35 : 41. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0103-5>.
3. Zech HB, Matnjani G, Schafhausen P, Betz CS. *Nasopharynxkarzinom – ein aktueller Überblick über eine spezielle Tumorentität*. best practice onkologie. 2024; 19 (3): 74–83. <https://doi.org/10.1007/s11654-024-00560-w>.

4. National Cancer Institute. *PDQ Cancer Information Summaries; Nasopharyngeal Carcinoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version* [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/nasopharyngeal-treatment-pdq>.
5. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. *Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. *Ann Oncol*. 2021; 32 (4): 452–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.
6. Pan J-J, Mai H-Q, Ng WT, et al. *Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification*. *JAMA Oncol*. 2024; 10 (12): 1627–35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.4354>.
7. European Medicines Agency. *LOQTORZI: EPAR - Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf.
8. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.9.2024 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "LOQTORZI-toripalimab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates; C(2024)6723 (final)* [online]. 2024 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240919163764/dec_163764_de.pdf.
9. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 28.3.2025 über die Übertragung der durch den Beschluss C(2024)6723 final erteilten Zulassung des Humanarzneimittels "LOQTORZI - toripalimab"; C(2025)2049 final* [online]. 2025 [Zugriff: 02.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250328165832/dec_165832_de.pdf.
10. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels J-P. *ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease*. *Ann Oncol*. 2023; 34 (3): 247–50. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.011>.
11. Leong YH, Soon YY, Lee KM, et al. *Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: A meta-analysis*. *Head Neck*. 2018; 40 (3): 622–31. <https://doi.org/10.1002/hed.24993>.
12. Liu Y-P, Wen Y-H, Tang J, et al. *Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (3): 381–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30673-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30673-2).
13. Yang Y, Qu S, Li J, et al. *Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (8): 1162–74. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00302-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00302-8).
14. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. *Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial*. *Nat Med*. 2021; 27 (9): 1536–43. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01444-0>.

15. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. *Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial*. *JAMA*. 2023; 330 (20): 1961–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>.
16. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. *Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2016; 388 (10054): 1883–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-5).
17. Pfister DG, Spencer S, Adkins D, et al. *Head and Neck Cancers, Version 5.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)* [online]. 2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: https://guidelines.nccn.org/guidelines/HNC5_2025.
18. Yang Y, Pan J, Wang H, et al. *Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309)*. *Cancer Cell*. 2023; 41 (6): 1061-1072.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.014>.
19. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 9.7.2025 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2023)6364 final erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Tevimbra - Tislelizumab“; C(2025)4780 final* [online]. 2025 [Zugriff: 27.08.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250709166896/dec_166896_de.pdf.
20. ClinicalTrials.gov. *A Phase III, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double-Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer; NCT03581786* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786>.
21. Wahner A. *Toripalimab Plus Chemo Approved in UK for Frontline Nasopharyngeal Carcinoma and ESCC* [online]. 2024 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.onclive.com/view/toripalimab-plus-chemo-approved-in-uk-for-frontline-nasopharyngeal-carcinoma-and-escc>.
22. Sava J. *FDA Greenlights Toripalimab in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma* [online]. 2023 [Zugriff: 09.05.2024]. URL: <https://www.targetedonc.com/view/fda-greenlights-toripalimab-in-advanced-nasopharyngeal-carcinoma>.
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.; Nasopharynxkarzinom (ICD-10 C11) sowie Mundhöhle und Rachen (ICD-10 C00-C14)* [online]. 2024 [Zugriff: 09.09.2025]. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/>.
24. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland für 2021-2023; 15. Ausgabe* [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.

25. Association of the Nordic Cancer Registries. *Total prevalence, Proportion per 100 000, Both sexes Denmark + Finland + Iceland + Norway + Sweden; Nasopharynx* [online]. 2024 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence?cancers=41&group_populations=1&years=2018_2023&sexes=0&min_zero=0&mode=cancer&multiple_cancers=1&survival=0.
26. Association of the Nordic Cancer Registries. *Total prevalence, Proportion per 100 000, Males and Females Denmark + Finland + Iceland + Norway + Sweden; Nasopharynx* [online]. 2024 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence?cancers=41&group_populations=1&years=2018_2023&sexes=1_2&min_zero=0&mode=cancer&multiple_cancers=1&survival=0.
27. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsentwicklung bis 2070* [online]. 2025 [Zugriff: 10.06.2025]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#233980.
28. Grabenbauer GG, Niedobitek G, Waldfahrer F, et al. *Nasopharynxkarzinom*. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Ed). *Kompendium Internistische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. S. 3287–3311. https://doi.org/10.1007/3-540-31303-6_196.
29. LEO Pharma GmbH. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation (Nasopharynxkarzinom)*. 2025.
30. Lee AWM, Ma BBY, Ng WT, Chan ATC. *Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective*. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (29): 3356–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9347>.
31. Spreafico A, Winquist E, Ho C, et al. *A Canadian Perspective on Systemic Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma*. *Curr Oncol*. 2025. <https://doi.org/10.3390/curroncol32010048>.
32. Prawira A, Oosting SF, Chen TW, et al. *Systemic therapies for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review*. *Br J Cancer*. 2017; 117 (12): 1743–52. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.357>.
33. GKV-Spitzenverband. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; Juni 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 27.08.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q1/20250625_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2025_300dpi_barrierefrei.pdf.
34. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, et al. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0)*. *Ann Oncol*. 2025; 36 (8): 866–908. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.04.006>.
35. European Society for Medical Oncology. *ESMO-MCBS Scorecard; Toripalimab JUPITER-02* [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2025]. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=354>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-12 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Toripalimab (LOQTORZI®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, 6 Zyklen	6	1	6
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		1 × an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 6 Zyklen	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, 6 bis 17,4 Zyklen	6 bis 17,4	1	6 bis 17,4
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		1 × an Tag 1 und Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus, 6 bis 17,4 Zyklen	12 bis 34,8	1	12 bis 34,8
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Quellen: [1–6]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zugrundeliegenden Informationen für den Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den Fachinformationen, der ESMO-Leitlinie und einem Behandlungsleitfaden des National Health Service (NHS) entnommen [1–6].

Zu bewertendes Arzneimittel

Toripalimab (LOQTORZI®)

Gemäß Fachinformation sollte Toripalimab zur Behandlung einmal alle drei Wochen als i. v. Infusion gegeben werden [6]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [6]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Gaben (= 365 Tage/21 Tage).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt gemäß Fachinformation von Toripalimab die Therapie in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin.

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Cisplatin wird in Kombination mit Gemcitabin zur Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms angewendet. Die Gabe von Cisplatin soll laut Dosierungsschema an Tag 1 eines jeden Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v. Infusion verabreicht werden [5]. Ein Zyklus beträgt 21 Tage [5]. Für die Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms sind insgesamt 6 Zyklen vorgesehen [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 6 Gaben.

Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)

Gemcitabin wird in Kombination mit Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms angewendet. Die Gabe von Gemcitabin soll laut Dosierungsschema an Tag 1 und Tag 8 eines jeden Zyklus in der Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als i.v. Infusion verabreicht werden [5]. Ein Zyklus beträgt 21 Tage [5]. Für die Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms sind insgesamt 6 Zyklen vorgesehen [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 12 Gaben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Cisplatin wird in Kombination mit Gemcitabin zur Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms angewendet. Die Gabe von Cisplatin soll laut Dosierungsschema an Tag 1 eines jeden Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion verabreicht werden [5]. Ein Zyklus beträgt 21 Tage [5]. Für die Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms sind insgesamt 6 Zyklen vorgesehen [5], innerhalb eines Jahres sind bis zu 17,4 Zyklen rechnerisch möglich. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 6 bis 17,4 Gaben.

Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)

Gemcitabin wird in Kombination mit Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms angewendet. Die Gabe von Gemcitabin soll laut Dosierungsschema an Tag 1 und Tag 8 eines jeden Zyklus in der Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als i.v. Infusion verabreicht werden [5]. Ein Zyklus beträgt 21 Tage [5]. Für die Behandlung des rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinoms sind insgesamt

6 Zyklen vorgesehen [5], innerhalb eines Jahres sind bis zu 17,4 Zyklen rechnerisch möglich. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 12 bis 34,8 Gaben.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Toripalimab (LOQTORZI®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	17,4	240 mg	4.176 mg (= 17,4 × 240 mg)
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		6	152,8 mg (80 mg/m ² KOF ^a)	960 mg (= 6 × [100 mg + 50 mg + 10 mg] ^{b,c})
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		12	1.910 mg (1.000 mg/m ² KOF ^a)	24.000 mg (= 12 × 2.000 mg) ^d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem,	6 bis 17,4	152,8 mg (80 mg/m ² KOF ^a)	960 mg bis 2.784 mg (= 6 × [100 mg + 50 mg + 10 mg] bis 17,4 × [100 mg + 50 mg + 10 mg] ^{b,c})
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)	für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	12 bis 34,8	1.910 mg (1.000 mg/m ² KOF ^a)	24.000 mg bis 69.600 mg (= 12 × 2.000 mg bis 34,8 × 2.000 mg ^d)
<p>a: Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,725 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg) [7]. Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois) [8].</p> <p>b: Cisplatin ist in einer Packungsgröße von 100 mg, 50 mg und 10 mg Konzentrat erhältlich.</p> <p>c: Da der berechnete Verbrauch pro Gabe auf einem Durchschnitt basiert und in der Praxis variieren kann, wurde für die Berechnung des Jahresverbrauchs ein gerundeter Verbrauch von 160 mg pro Gabe verwendet.</p> <p>d: Gemcitabin ist in einer Packungsgröße von 2.000 mg Konzentrat erhältlich.</p> <p>KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche.</p> <p>Quellen: [1–8]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des in Tabelle 3-6 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauchs für den jeweiligen Wirkstoff ergibt sich aus den Fachinformationen, hier insbesondere aus den empfohlenen Angaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr, der ESMO-Leitlinie und dem NHS-Leitfaden [1–6].

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die KOF bezieht, wurde anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt [8]:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht}^{0,425} \text{ [kg]} \times 0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \text{ [cm]}$$

Der Mikrozensus 2021 gibt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland mit 77,7 kg und die durchschnittliche Größe mit 172,5 cm an [7]. Daraus berechnet sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m², die für die weiteren Berechnungen verwendet wird. Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungskombination aus der Lauer-Taxe ausgewählt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Toripalimab (LOQTORZI®)

Toripalimab wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 240 mg einmal alle drei Wochen als i. v. Infusion gegeben [6]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [6]. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 4.176 mg (= 17,4 Gaben pro Jahr × 240 mg pro Gabe). Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen zu 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt gemäß Fachinformation die Therapie in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin.

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Dosierungsschema an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 6 Zyklen [5]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [7, 8] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 152,8 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 160 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 960 mg (= 6 Gaben pro Jahr × [100 mg + 50 mg + 10 mg pro Gabe]). Dies entspricht jeweils 6 Durchstechflaschen zu 100 mg, 50 mg und 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)

Die Gabe von Gemcitabin soll laut Dosierungsschema an Tag 1 und Tag 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 6 Zyklen verabreicht werden [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 12 Gaben. Mit der durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [7, 8] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 1.910 mg pro Gabe. Aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen ergibt sich pro Gabe ein Verbrauch von 2.000 mg. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 24.000 mg (= 12 Gaben pro Jahr × 2.000 mg pro Gabe). Dies entspricht jeweils 12 Durchstechflaschen zu 2.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Dosierungsschema an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 6 bis 17,4 Zyklen verabreicht

werden [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 6 bis 17,4 Gaben. Mit der durchschnittlichen Körperoberfläche eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [7, 8] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 152,8 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 160 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 960 mg (= 6 Gaben pro Jahr × [100 mg + 50 mg + 10 mg pro Gabe]) bis 2.784 mg (= 17,4 Gaben pro Jahr × [100 mg + 50 mg + 10 mg pro Gabe]). Dies entspricht jeweils 6 bis 17,4 Durchstechflaschen á 100 mg, 50 mg und 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)

Die Gabe von Gemcitabin soll laut Dosierungsschema an Tag 1 und Tag 8 eines jeden 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als i.v. Infusion über 6 bis 17,4 Zyklen verabreicht werden [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 12 bis 34,8 Gaben. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [7, 8] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 1.910 mg pro Gabe. Aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen ergibt sich pro Gabe ein Verbrauch von 2.000 mg. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 24.000 mg (=12 Gaben pro Jahr × 2.000 mg pro Gabe) bis 69.600 mg (=34,8 Gaben pro Jahr × 2.000 mg pro Gabe). Dies entspricht 12 bis 34,8 Durchstechflaschen zu 2.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Toripalimab (LOQTORZI®)	LOQTORZI® 240 mg (6 ml [40 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 19971580 AVP: 6.021,91 €	5.679,52 € [1,77 € ^a); 340,62 € ^b]
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 10 mg (10 ml [1 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00368668 AVP: 17,53 €	15,46 € [1,77 € ^a); 0,30 € ^b]
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 50 mg (50 ml [1 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00368697 AVP: 47,71 €	44,21 € [1,77 € ^a); 1,73 € ^b]
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 100 mg (100 ml [1 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955 AVP: 76,59 €	71,72 € [1,77 € ^a); 3,10 € ^b]
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)	GEMCITABIN Accord® 2.000 mg (20 ml [10 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03068501 AVP: 194,23 €	183,78 € [1,77 € ^a); 8,68 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 10 mg (10 ml [1 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00368668 AVP: 17,53 €	15,46 € [1,77 € ^a); 0,30 € ^b]
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 50 mg (50 ml [1 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00368697 AVP: 47,71 €	44,21 € [1,77 € ^a); 1,73 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 100 mg (100 ml [1 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 00370955 AVP: 76,59 €	71,72 € [1,77 € ^{a)} ; 3,10 € ^{b)}]
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)	GEMCITABIN Accord® 2.000 mg (20 ml [10 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 03068501 AVP: 194,23 €	183,78 € [1,77 € ^{a)} ; 8,68 € ^{b)}]
Stand Lauer-Taxe: 15.10.2025 a) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V. b) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V. AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch. Quelle: [9]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die in Tabelle 3-7 angegebenen Preise sind auf Ebene der Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dargestellt. In diesem Fall wurden, sofern zutreffend, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Diese gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zVT berücksichtigt. Für die Berechnung und Darstellung der Jahrestherapiekosten wurden die Apothekenverkaufspreise der Lauer-Taxe (Preisabfrage für alle medikamentösen Therapien erfolgte am 15.10.2025) verwendet [9]. Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten erfolgte unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße für die GKV, also auf Grundlage der Packung und Packungsgrößenkombination, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch (falls eine Spanne vorliegt) am kostengünstigsten realisiert.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-8: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Toripalimab (LOQTORZI®)	LOQTORZI® 1 Stück 240 mg (6 ml [40 mg/ml])	5.679,52 €	4.176 mg (≙ 17,4 Packungen)	98.823,65 €
	<i>Arzneimittelkosten Toripalimab</i>			98.823,65 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 1 Stück 10 mg (10 ml [1 mg/ml])	15,46 €	60 mg (≙ 6 Packungen)	92,76 €
	CISPLATIN Accord® 1 Stück 50 mg (50 ml [1 mg/ml])	44,21 €	300 mg (≙ 6 Packungen)	265,26 €
	CISPLATIN Accord® 1 Stück 100 mg (100 ml [1 mg/ml])	71,72 €	600 mg (≙ 6 Packungen)	430,32 €
	<i>Arzneimittelkosten Cisplatin</i>			788,34 €
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)	GEMCITABIN Accord® 1 Stück 2.000 mg (20 ml [10 mg/ml])	183,78 €	24.000 mg (≙ 12 Packungen)	2.205,36 €
	<i>Arzneimittelkosten Gemcitabin</i>			2.205,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 1 Stück 10 mg (10 ml [1 mg/ml])	15,46 €	60 mg bis 174 mg (≙ 6 bis 17,4 Packungen)	92,76 € bis 269,00 €
	CISPLATIN Accord® 1 Stück 50 mg (50 ml [1 mg/ml])	44,21 €	300 mg bis 870 mg (≙ 6 bis 17,4 Packungen)	265,26 € bis 769,25 €
	CISPLATIN Accord®	71,72 €	600 mg bis 1.740 mg (≙ 6 bis 17,4 Packungen)	430,32 € bis 1.247,93 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
	1 Stück 100 mg (100 ml [1 mg/ml])			
	<i>Arzneimittelkosten Cisplatin</i>			788,34 € bis 2.286,18 €
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)	GEMCITABIN Accord® 1 Stück 2.000 mg (20 ml [10 mg/ml])	183,78 €	24.000 mg bis 69.600 mg (≙ 12 bis 34,8 Packungen)	2.205,36 € bis 6.395,54 €
	<i>Arzneimittelkosten Gemcitabin</i>			2.205,36 € bis 6.395,54 €
Quelle: [9]				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Toripalimab (LOQTORZI®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Cisplatin (CISPLATIN ACCORD®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	6
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	1	6
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	1	6
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	2	12
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 500 ml pro Tag	2	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin (CISPLATIN ACCORD®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	6 bis 17,4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	1	6 bis 17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	1	6 bis 17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	2	12 bis 34,8
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 500 ml pro Tag	2	12 bis 34,8
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: [3, 4, 6]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-9 aufgeführten Angaben beziehen sich auf die Anforderungen des § 4 Abs. 8 der AM-NutzenV, laut dem eine Aufstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation darzustellen ist, wenn regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen.

Die Vorgaben des G-BA sehen hierzu vor, ausschließlich Kosten aufzuführen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Daher werden unter anderem Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolges oder des Krankheitsverlaufes sowie für Routineuntersuchungen und ärztliche Honorarleistungen nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Toripalimab (LOQTORZI®)

Die Behandlung mit Toripalimab erfordert gemäß Fachinformation die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern. Die Leistung wird einmalig zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus erbracht. Bei einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 17,4 Herstellungen einer parentalen Lösung mit monoklonalen Antikörpern [6].

Cisplatin (CISPLATIN ACCORD®)

Cisplatin wird einmalig zu Beginn eines Zyklus verabreicht. Für die Gabe von Cisplatin ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [3]. Entsprechend des Behandlungsschemas ergibt sich eine Anzahl von 6 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro Jahr.

Für die Gabe von Cisplatin ist eine Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung erforderlich. Diese erfolgt vor der Behandlung mit Cisplatin über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden mit einer Infusionsrate von 100 bis 200 ml/Stunde, was einer Gesamtmenge von 1 bis 2,4 Litern entspricht. Nach der Behandlung erfolgt eine weitere Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung mit derselben Geschwindigkeit und Dauer im Umfang von insgesamt 2 Litern [3]. Insgesamt ergibt sich ein Bedarf von 3 bis 4,4 Liter Natriumchlorid 0,9 % pro Behandlungszyklus. Dieser Wert gilt für jeden der 6 Behandlungszyklen.

In Abhängigkeit der Dosierung von Cisplatin und der durch die Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % erreichten Menge der Harnausscheidung kann nach der Behandlung mit Cisplatin eine forcierte Diurese erforderlich sein. Diese kann durch die Gabe von 37,5 g Mannitol 10 % Infusionslösung erfolgen. Alternativ ist bei normaler Nierenfunktion die Gabe eines Diuretikums möglich [3].

In der klinischen Praxis ist eine antiemetische Behandlung zur Begleitung der Gabe von Cisplatin üblich. Da in der Fachinformation von Cisplatin hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht werden, sind die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern [3].

Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)

An jedem Behandlungstag mit Gemcitabin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [4]. Bei einer Gabe von Gemcitabin an Tag 1 und 8 jedes Behandlungszyklus ergibt sich bei 6 Zyklen jährlich eine Anzahl von 12 Zubereitungen.

Zur Verdünnung von Gemcitabin werden gemäß Fachinformation bis zu 500 ml Natriumchlorid 0,9 % zu Beginn jeder Gabe benötigt [4]. Bei einer Anzahl von 12 Gaben pro Jahr – 2 in jedem der 6 Zyklen – werden insgesamt 12-mal 500 ml Natriumchlorid 0,9 % benötigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Cisplatin (CISPLATIN ACCORD®)

Cisplatin wird einmalig zu Beginn eines Zyklus verabreicht. Für die Gabe von Cisplatin ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [3]. Entsprechend des Behandlungsschemas ergibt sich eine Anzahl von 6 bis 17,4 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro Jahr.

Für die Gabe von Cisplatin ist eine Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung erforderlich. Diese erfolgt vor der Behandlung mit Cisplatin über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden mit einer Infusionsrate von 100 bis 200 ml/Stunde, was einer Gesamtmenge von 1 bis 2,4 Litern entspricht. Nach der Behandlung erfolgt eine weitere Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung mit derselben Geschwindigkeit und Dauer im Umfang von insgesamt 2 Litern [3]. Insgesamt ergibt sich ein Bedarf von 3 bis 4,4 Liter Natriumchlorid 0,9 % pro Behandlungszyklus. Dieser Wert gilt für jeden der 6 bis 17,4 Behandlungszyklen.

In Abhängigkeit der Dosierung von Cisplatin und der durch die Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % erreichten Menge der Harnausscheidung kann nach der Behandlung mit Cisplatin eine forcierte Diurese erforderlich sein. Diese kann durch die Gabe von 37,5 g Mannitol 10 % Infusionslösung erfolgen. Alternativ ist bei normaler Nierenfunktion die Gabe eines Diuretikums möglich [3].

In der klinischen Praxis ist eine antiemetische Behandlung zur Begleitung der Gabe von Cisplatin üblich. Da in der Fachinformation von Cisplatin hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht werden, sind die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern [3].

Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)

An jedem Behandlungstag mit Gemcitabin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [4]. Bei einer Gabe von Gemcitabin an Tag 1 und 8 jedes Behandlungszyklus ergibt sich bei 6 bis 17,4 Zyklen jährlich eine Anzahl von 12 bis 34,8 Zubereitungen.

Zur Verdünnung von Gemcitabin werden gemäß Fachinformation bis zu 500 ml Natriumchlorid 0,9 % zu Beginn jeder Gabe benötigt. Bei einer Anzahl von 12 bis 34,8 Gaben pro Jahr – 2 in jedem der 6 bis 17,4 Zyklen – werden insgesamt 12 bis 34,8 mal 500 ml Natriumchlorid 0,9 % benötigt [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100 €
Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen (Hilfstaxe)	100 €
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9 % Mediph.Kunst. 10 × 500 ml Infusionslösung PZN: 19392273 AVP: 13,28 € Herstellerrabatt: 0,96 € Pflichtrabatt der Apotheke: 0,66 € GKV-Preis: 11,66 €	1,17 € pro 500 ml

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9 % Mediph.Kunst. 10 ×1.000 ml Infusionslösung PZN: 19392244 AVP: 23,10 € Herstellerrabatt: 1,89 € Pflichtrabatt der Apotheke: 1,16 € GKV-Preis: 20,05 €	2,01 € pro 1.000 ml
MANNIT 10 % Serag Inf.Lsg. Glas 10 ×500 ml Infusionslösung PZN: 04585351 AVP: 105,54 € Herstellerrabatt: 4,26 € Pflichtrabatt der Apotheke: 5,28 € GKV-Preis: 96,00 €	9,60 € pro 500 ml
Stand Lauer-Taxe: 15.10.2025 AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.: Infusion; Lsg.: Lösung; PZN: Pharmazentralnummer. Quellen: [9, 10]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [3, 4, 6]. Die Kosten der GKV-Leistungen wurden der Lauer-Taxe und der Hilfstaxe entnommen [9, 10].

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Toripalimab (LOQTORZI®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynx-karzinom	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	600 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	36,18 € bis 60,30 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	57,60 €
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1.200 €
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 500 ml pro Tag	14,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynx-karzinom	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	600 € bis 1.740 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	36,18 € bis 174,87 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	57,60 € bis 167,04 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1.200 € bis 3.480 €
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 500 ml pro Tag	14,04 € bis 40,72 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: [3, 4, 6, 9, 10]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Toripalimab (LOQTORZI®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	98.823,65 €	entfällt	1.740 €	100.563,65 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		788,34 €	93,78 € bis 117,90 €	600 €	1.482,12 € bis 1.506,24 €
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		2.205,36 €	14,04 €	1.200 €	3.419,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Gesamt</i>		101.817,35 €	107,82 € bis 131,94 €	3.540 €	105.465,17 € bis 105.489,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom	788,34 € bis 2.286,18 €	93,78 € bis 341,91 €	600 € bis 1.740 €	1.482,12 € bis 4.368,09 €
Gemcitabin (GEMCITABIN Accord®)		2.205,36 € bis 6.395,54 €	14,04 € bis 40,72 €	1.200 € bis 3.480 €	3.419,40 € bis 9.916,26 €
<i>Gesamt</i>		2.993,70 € bis 8.681,72 €	107,82 € bis 382,63 €	1.800 € bis 5.220 €	4.901,52 € bis 14.284,35 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: [3, 4, 6, 9, 10]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Höhe der Versorgungsanteile von Toripalimab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise den Versorgungsanteilen verfügbarer Therapieoptionen, der Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie der Patientenpräferenz. Die Behandlung des Nasopharynxkarzinoms mit Toripalimab erfolgt grundsätzlich im ambulanten Bereich. Eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile ist somit nicht erforderlich.

Toripalimab ist kontraindiziert bei allen Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von Toripalimab genannten sonstigen Bestandteile aufweisen [6].

In der Zulassungsstudie JUPITER-02 brachen im Toripalimab-Arm 11,6 % der Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab [11].

Toripalimab stellt somit eine wirksame Erweiterung des Therapiespektrums mit einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil dar.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da keine valide Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen abgegeben werden kann, ist auch der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht verlässlich abschätzbar. Als erstes zugelassenes Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom wird aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ein relevanter Anteil an der Versorgung erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln inklusive Behandlungsmodus und Verbrauch wurden den Fachinformationen, der Leitlinie der ESMO und einem Behandlungsleitfaden des NHS entnommen [1–6].

Die Informationen zu Kosten und Packungsgrößen der Arzneimittel entstammen der Lauer-Taxe und entsprechen dem Stand vom 15.10.2025.

Informationen zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den Fachinformationen, der Leitlinie der ESMO, einem Behandlungsleitfaden des NHS und der Hilfstaxe [1–6, 10].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels J-P. *ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease*. *Ann Oncol*. 2023; 34 (3): 247–50. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.011>.
2. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. *Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. *Ann Oncol*. 2021; 32 (4): 452–65. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.
3. Accord Healthcare. *Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2023* [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.
4. Accord Healthcare. *Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf.
5. National Health Service, Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance. *Cisplatin and Gemcitabine (Nasopharynx)* [online]. 2023 [Zugriff: 23.07.2025]. URL: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/02/Cis-Gem-nasopharynx-v1.pdf>.
6. European Medicines Agency. *LOQTORZI: EPAR - Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf.

7. Statistisches Bundesamt. *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision)* [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
8. Flint B, Das J, Hall C. *Body Surface Area*. [Updated 2025 Feb 6]; In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-*. [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559005/>.
9. Lauer-Taxe. *Arzneimittelpreise; Stand: 15.10.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
10. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen Stand 1. August 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 16.10.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20250801_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_38_EV.pdf.
11. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. *Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2023; 330 (20): 1961–70. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Toripalimab entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

In Tabelle 3-13 sind empfohlene Anpassungen zum Management von unerwünschten Wirkungen aufgeführt.

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

Tabelle 3-13: Empfohlene Behandlungsanpassungen für LOQTORZI

Unerwünschte Wirkung	Schwere ¹	Behandlungsanpassung
Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen		
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen ²
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Diarrhö/Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ²
	Grad 4	Dauerhaft absetzen
Hepatitis	Anstieg der Aspartataminotransferase (AST)/ Alaninaminotransferase (ALT) auf mehr als das 3- bis 5-Fache der Obergrenze des Normalwerts (ULN) oder Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als das 1,5- bis 3-Fache der ULN	Aussetzen ²
	Anstieg der AST oder ALT auf mehr als das 5-Fache der ULN oder Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als das 3-Fache der ULN	Dauerhaft absetzen
Endokrinopathien	Nebenniereninsuffizienz oder Hypophysitis Grad 2 - 4	Aussetzen bis zur klinischen Stabilisierung unter Hormonerersatztherapie ²
	Hyperthyreose oder Thyreoiditis Grad 3 oder 4	Aussetzen bis zur klinischen Stabilisierung unter angemessenem medizinischem Management
	Diabetes mellitus Grad 3 - 4	Aussetzen bis zur klinischen Stabilisierung unter Therapie mit Antihyperglykämika (Insulin)
	Hypothyreose Grad 1 - 4	Behandlung mit einer Hormonerersatztherapie ohne Unterbrechung von Toripalimab
Nephritis mit Nierenfunktionsstörungen	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut Grad 2 - 3	Aussetzen ²
	Erhöhter Kreatininspiegel im Blut Grad 4	Dauerhaft absetzen
Exfoliative dermatologische Erkrankungen	Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Aussetzen ²
	Bestätigtes SJS, TEN oder DRESS	Dauerhaft absetzen
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
Myositis	Grad 2 - 3	Je nach Schwere aussetzen oder dauerhaft absetzen ²
	Grad 4	Dauerhaft absetzen
Andere unerwünschte Wirkungen (einschließlich unter anderem neurologische Toxizitäten, Pankreatitis, Iritis, Uveitis,	Grad 2 - 3	Je nach Art und Schwere aussetzen oder dauerhaft absetzen ²
	Grad 4	Dauerhaft absetzen

Unerwünschte Wirkung	Schwere ¹	Behandlungsanpassung
immunvermittelte Zystitis und immunvermittelte entzündliche Arthritis)		
Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit reduzieren
	Grad 3 oder 4	Infusion stoppen. Dauerhaft absetzen
<p>1: Basierend auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 5.0</p> <p>2: Die Behandlung mit LOQTORZI bei Patienten mit einer Besserung auf Grad 0 – 1 nach Ausschleichen der Kortikosteroide wieder aufnehmen. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Einleitung von Steroiden keine Besserung bis auf unter Grad 1 eintritt oder wenn die Prednison-Dosis innerhalb von 12 Wochen nach Einleitung von Steroiden nicht auf 10 mg pro Tag oder weniger (oder eine entsprechende Dosis) reduziert werden kann oder wenn unter einer Hormonersatztherapie keine klinische Stabilisierung der Endokrinopathie eintritt.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen); mg: Milligramm; NCI: National Cancer Institute; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Upper Limit of Normal (oberer Grenzwert des Normbereichs)</p>		

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).

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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen

Bei Patienten unter Behandlung mit Antikörpern, die den PD-1/PD-L1-Signalweg (Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death-Ligand 1) blockieren, einschließlich Toripalimab, können immunvermittelte unerwünschte Wirkungen auftreten, die schwerwiegend sein oder bis zum Tod führen können. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen treten in der Regel während der Behandlung mit PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörpern auf, Symptome können sich aber auch erst nach dem Absetzen der Behandlung manifestieren. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Körpersystem gleichzeitig betreffen. Die in diesem Abschnitt aufgeführten wichtigen immunvermittelten unerwünschten Wirkungen umfassen nicht alle möglichen schweren und tödlich verlaufenden immunvermittelten Wirkungen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung immunvermittelter unerwünschter Wirkungen ist von entscheidender Bedeutung, um die sichere Verwendung von PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörpern zu gewährleisten. Die Patienten sind engmaschig auf Symptome und Anzeichen immunvermittelter unerwünschter Wirkungen zu überwachen. Zur Baseline sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten die klinisch-chemischen Parameter,

einschließlich Leberenzyme, Kreatinin und Schilddrüsenwerte, überprüft werden. Bei Verdacht auf immunvermittelte unerwünschte Wirkungen sollte eine entsprechende Abklärung erfolgen, um alternative Ursachen, einschließlich einer Infektion, auszuschließen. Es sollte umgehend eine medizinische Behandlung eingeleitet werden, gegebenenfalls einschließlich einer fachärztlichen Beratung.

Je nach Art und Schwere der unerwünschten Wirkung ist die Behandlung mit Toripalimab auszusetzen oder dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wenn die Behandlung mit Toripalimab ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt wird, ist eine systemische Kortikosteroidtherapie (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent) anzuwenden, bis eine Besserung auf mindestens Grad 1 eintritt. Bei Verdacht auf Myokarditis sind hochdosierte Steroide (z. B. Methylprednisolon 1 g/Tag intravenös für 3 - 5 Tage) einzuleiten. Bei Eintreten einer Besserung auf mindestens Grad 1 mit dem Ausschleichen der Kortikosteroide beginnen. Bei Patienten, bei denen immunvermittelte unerwünschte Wirkungen durch eine Kortikosteroidtherapie nicht beherrschbar sind, ist die Anwendung anderer systemischer Immunsuppressiva zu erwägen. Bei Bedarf sollte bei Endokrinopathien eine Hormonersatztherapie eingeleitet werden.

Die Behandlung mit Toripalimab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Toripalimab-Dosis wieder aufgenommen werden, wenn die unerwünschte Wirkung bis auf Grad ≤ 1 abgeklungen und die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag reduziert wurde.

Bei erneutem Auftreten einer immunvermittelten unerwünschten Wirkung Grad 3 oder bei einer immunvermittelten unerwünschten Wirkung Grad 4 die Behandlung mit Toripalimab dauerhaft absetzen, ausgenommen bei Endokrinopathien, die mit Ersatzhormonen beherrschbar sind (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Nachfolgend sind Empfehlungen zur Behandlung unerwünschter Wirkungen aufgeführt, die nicht zwingend systemische Steroide erfordern (z. B. Endokrinopathien und Hautreaktionen).

Immunvermittelte Pneumonitis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Pneumonitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen. Bei Verdacht auf Pneumonitis sollte die Diagnose durch radiologische Untersuchung und unter Ausschluss anderer Ursachen bestätigt werden. Bei den Patienten sollte je nach klinischer Indikation eine Anpassung der Behandlung mit Toripalimab und die Gabe von Kortikosteroiden erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 und Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunvermittelte Kolitis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Kolitis verursachen, die mit Diarrhö einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis zu überwachen. Die Behandlung sollte je nach klinischer Indikation eine Anpassung der Toripalimab-Gabe, die Gabe von Antidiarrhoika und die Gabe von Kortikosteroiden umfassen (siehe Abschnitt 4.2 und die Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei kortikosteroidrefraktärer Kolitis sollte eine Wiederholung der Infektionsdiagnostik in Betracht gezogen werden, um alternative Ursachen auszuschließen. Bei Patienten mit kortikosteroidrefraktärer immunvermittelter Kolitis, die andere PD-1/PD-L1-blockierende Antikörper erhielten, wurde über eine Infektion mit dem bzw. Reaktivierung des Zytomegalievirus (CMV) berichtet.

Hepatotoxizität und immunvermittelte Hepatitis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Hepatitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind regelmäßig und je nach Indikation auf der Grundlage einer klinischen Bewertung auf Veränderungen der Leberfunktion zu überwachen. Bei den Patienten sollte je nach klinischer Indikation eine Anpassung der Behandlung mit Toripalimab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und die Gabe von Kortikosteroiden erfolgen (siehe Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Nebenniereninsuffizienz

Toripalimab kann eine primäre oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen. Bei einer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 - 4 sollte Toripalimab ausgesetzt werden, bis der Patient unter einer physiologischen Hormonersatztherapie klinisch stabil ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypophysitis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Hypophysitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine Hypophysitis kann sich mit akuten Symptomen im Zusammenhang mit Masseneffekten wie Kopfschmerzen, Photophobie oder Gesichtsfeldausfällen äußern. Eine Hypophysitis kann Hypopituitarismus verursachen. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen. Bei einer Hypophysitis Grad 2 - 4 sollte Toripalimab ausgesetzt werden, bis der Patient unter einer physiologischen Hormonersatztherapie klinisch stabil ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schilddrüsenerkrankungen

Toripalimab kann immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind vor der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist, auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenerkrankung zu überwachen.

Eine Hypothyreose kann mit einer Ersatztherapie ohne Unterbrechung der Toripalimab-Gabe und ohne Kortikosteroide behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Eine Thyreoiditis kann mit oder ohne begleitende Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten. Thyreoiditis und Hyperthyreose können symptomatisch behandelt werden, gegebenenfalls mit Schilddrüsen-suppression und/oder einer Kortikosteroidtherapie bei akuter Thyreoiditis. Bei einer Thyreoiditis oder Hyperthyreose Grad ≥ 3 ist die Anwendung von Toripalimab auszusetzen, bis die Erkrankung medizinisch beherrscht und der Patient klinisch stabil ist. Die Patienten sind auf eine Hypothyreose als Folge einer Hyperthyreose oder Thyreoiditis zu überwachen. Zur Sicherstellung einer angemessenen Hormonsubstitution sind die Schilddrüsenfunktion und die Hormonwerte zu überwachen.

Diabetes mellitus Typ 1, gegebenenfalls einhergehend mit diabetischer Ketoazidose

Toripalimab kann einen immunvermittelten Diabetes mellitus Typ 1 verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Hyperglykämie oder andere Anzeichen und Symptome von Diabetes zu überwachen. Bei Diabetes mellitus Typ I sollte je nach klinischer Indikation eine Insulinbehandlung eingeleitet werden und bei Patienten mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 sollte die Behandlung mit Toripalimab ausgesetzt werden. Die Behandlung mit Toripalimab kann fortgesetzt werden, wenn der Diabetes durch medizinische Behandlung, einschließlich Insulintherapie, beherrscht und der Patient klinisch stabil ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Nephritis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Nephritis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen, und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sind auszuschließen. Je nach klinischer Indikation sollten eine Anpassung der Behandlung mit Toripalimab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und die Gabe von Kortikosteroiden erfolgen (siehe die Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen auf die Haut

Toripalimab kann einen immunvermittelten Hautausschlag oder eine Dermatitis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten, die PD-1/PD-L1-blockierende Antikörper erhielten, wurde über exfoliative Dermatitis, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen sowie toxische epidermale Nekrolyse, berichtet.

Die Patienten sind auf unerwünschte Wirkungen auf die Haut zu überwachen und je nach klinischer Indikation unter Anpassung von Toripalimab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und mit Kortikosteroiden zu behandeln (siehe die Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunvermittelte Myokarditis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Myokarditis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myokarditis zu überwachen. Bei Verdacht auf eine Myokarditis sollte umgehend mit der Gabe hochdosierter Steroide begonnen werden und umgehend eine kardiologische Konsultation mit diagnostischer Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien erfolgen. Bei den Patienten sollte je nach klinischer Indikation eine Anpassung der Behandlung mit Toripalimab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und die Gabe von Kortikosteroiden erfolgen (siehe die Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn sich das Ereignis nicht innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Kortikosteroidtherapie bessert, die zusätzliche Gabe von Immunsuppressiva erwägen.

Immunvermittelte Myositis

Toripalimab kann eine immunvermittelte Myositis verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Myositis zu überwachen. Bei Verdacht auf Myositis eine serielle Überwachung der Aldolase und Kreatinkinase durchführen und eine diagnostische Abklärung gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien erwägen. Bei den Patienten sollte je nach klinischer Indikation eine Anpassung der Behandlung mit Toripalimab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und die Gabe von Kortikosteroiden erfolgen (siehe Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Andere immunvermittelte unerwünschte Wirkungen

In Anbetracht des Wirkmechanismus von Toripalimab können andere potenzielle immunvermittelte unerwünschte Wirkungen auftreten, einschließlich potenziell schwerwiegender Ereignisse (z. B. Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie [einschließlich Guillain-Barré-Syndrom], myasthenes Syndrom, Sarkoidose, Vaskulitis, Rhabdomyolyse). Zu den klinisch signifikanten immunvermittelten unerwünschten Wirkungen, die bei weniger als 1 % der in den klinischen Studien mit Toripalimab behandelten Patienten berichtet wurden, gehören Pankreatitis, Iritis, Uveitis, immunvermittelte entzündliche Arthritis und immunvermittelte Zystitis. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome unerwünschter immunvermittelter Wirkungen zu überwachen und je nach klinischer Indikation unter Anpassung von Toripalimab (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und mit Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Empfehlungen zur Kortikosteroidbehandlung in Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Transplantationsbedingte unerwünschte Wirkungen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über eine Abstoßung solider Organtransplantate berichtet. Die Behandlung mit Toripalimab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten ist der Nutzen einer Behandlung mit Toripalimab gegenüber dem Risiko einer möglichen Organabstoßung abzuwägen.

Bei Patienten, die vor oder nach der Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten haben, können tödliche und andere schwerwiegende Komplikationen auftreten. Transplantationsbedingte Komplikationen umfassen hyperakute Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD), akute GvHD, chronische GvHD, Lebervenenverschlusskrankheit nach Konditionierung mit reduzierter Intensität und steroidpflichtiges Fiebersyndrom ohne identifizierte infektiöse Ursache. Diese Komplikationen können trotz einer intervenierenden Therapie zwischen der PD-1/PD-L1-Blockade und der allogenen HSCT auftreten. Die Patienten sind engmaschig und unter sofortiger Intervention auf Anzeichen transplantationsbedingter Komplikationen zu überwachen. Es ist eine Abwägung des Nutzens gegenüber den Risiken einer Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper vor oder nach einer allogenen HSCT vorzunehmen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Toripalimab kann schwere und potenziell lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen. Die Patienten sind je nach klinischer Indikation mit einer Anpassung von Toripalimab und einer unterstützenden Therapie zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit infusionsbedingten Reaktionen kann eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika in Betracht gezogen werden, um das Risiko nachfolgender Infusionsreaktionen zu verringern.

Aus klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit aktiver Infektion (aktive Tuberkulose oder Hepatitis B oder C oder humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion), Immunschwächestatus (systemische Kortikosteroide > 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag innerhalb von zwei Wochen nach Randomisierung), aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung (ausgenommen adäquat eingestellte/r Hypothyreose oder Diabetes mellitus), aktiven oder unbehandelten Metastasen im Zentralnervensystem, einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus (Performance Status, PS) ≥ 2 oder interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese kamen für die Teilnahme an klinischen Studien mit Toripalimab nicht infrage. Über Patienten mit schwerer Nieren- oder mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Informationen vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Da keine Daten vorliegen, sollte Toripalimab bei diesen Patienten nach sorgfältiger Abwägung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosierungseinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da Toripalimab durch katabolische Vorgänge aus dem Kreislauf ausgeschieden wird, sind keine metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Toripalimab ist kein Substrat von Cytochrom P450 oder aktiven Wirkstofftransportern. Toripalimab ist kein Zytokin und wahrscheinlich kein Zytokinmodulator. Darüber hinaus ist keine pharmakokinetische (PK) Wechselwirkung von Toripalimab mit niedermolekularen Wirkstoffen zu erwarten. Es gibt keine Hinweise auf Wechselwirkungen, die durch eine unspezifische Clearance durch Antikörperabbau in Lysosomen vermittelt wird.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Toripalimab ist zu vermeiden, da diese möglicherweise die pharmakodynamische Aktivität und Wirksamkeit von Toripalimab beeinträchtigen. Allerdings können zur Behandlung immunvermittelter unerwünschte Wirkungen nach Beginn der Behandlung mit Toripalimab systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Kortikosteroide können auch als Prämedikation als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung chemotherapiebedingter unerwünschter Wirkungen eingesetzt werden, wenn Toripalimab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung chemotherapiebedingter unerwünschter Wirkungen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Toripalimab und für mindestens 4 Monate nach der letzten Toripalimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Toripalimab bei schwangeren Frauen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Toripalimab durchgeführt. In tierexperimentellen Studien zeigte sich jedoch, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs zu einem erhöhten Risiko einer immunbedingten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus und zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass menschliches Immunglobulin G4 (IgG4) die Plazentaschranke passiert. Daher kann Toripalimab möglicherweise von der Mutter an den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Toripalimab sollte nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Toripalimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass Antikörper (einschließlich IgG4) in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung

darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Toripalimab verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Toripalimab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Wenn sich eine Frau für eine Behandlung mit Toripalimab entscheidet, ist sie anzuweisen, während der Behandlung mit Toripalimab und für mindestens vier Monate nach der letzten Toripalimab-Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Wirkung von Toripalimab auf die Fertilität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Toripalimab hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach der Gabe von Toripalimab über Schwindel und Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

[...]

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach dem Verdünnen

Die chemische und physikalische Haltbarkeit nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels wurde für 24 Stunden bei 2 – 8°C oder bei 20 – 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen während des Gebrauchs in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8°C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus neutralem Borosilikatglas Typ 1, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen und einer 20 mm-Flip-off-Kappe (Aluminium), mit 6 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Jeder Karton enthält eine Durchstechflasche.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Vorbereitung***

- Die Lösung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Die Lösung ist klar bis leicht opaleszierend, farblos bis gelblich. Die Durchstechflasche verwerfen, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind.
- LOQTORZI muss vor der intravenösen Gabe verdünnt werden.
- Das erforderliche Volumen LOQTORZI entnehmen und langsam in einen 100 ml- oder 250 ml-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Injektion injizieren. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 3 mg/ml liegen.

Anwendung

- Die verdünnte Lösung intravenös über eine Infusionspumpe unter Verwendung eines sterilen Inline-Filters (0,2 µm oder 0,22 µm Porengröße) infundieren.
- Erste Infusion: Über mindestens 60 Minuten durchführen.
- Nachfolgende Infusionen: Wenn bei der ersten Infusion keine infusionsbedingten Reaktionen aufgetreten sind, können nachfolgende Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.
- Keine anderen Arzneimittel gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang infundieren.
- Bei Gabe am selben Tag wie die Chemotherapie sollte LOQTORZI vor der Chemotherapie infundiert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung ist von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen einzuleiten und zu überwachen [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Toripalimab liegt kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – für Toripalimab liegt kein Annex IV des EPAR vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Die folgenden, risikominimierenden Maßnahmen wurden im Rahmen des Zulassungsprozess von Toripalimab veröffentlicht (Tabelle 3-14) [2].

Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsaspekt	Aktivitäten zur Risikominimierung	Maßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Colitis und Diarrhö, Hepatitis, Myokarditis, Nephritis, Endokrinopathien, Pankreatitis, Myositis, Wirkungen auf die Haut und andere immunvermittelte Reaktionen)	<u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Therapiepass	<u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
Abstoßung eines soliden Organtransplantats	<u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Fachinformation, Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
Embryotoxizitäten	<u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Fachinformation, Abschnitt 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
Graft-versus-Host-Reaktion mit Toripalimab nach allogener HSCT	<u>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Fachinformation, Abschnitt 4.2, und 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4 <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine	<u>Routinemaßnahmen im Rahmen der Arzneimittelüberwachung außerhalb der Erfassung von Nebenwirkungen und Detektion von Sicherheitssignalen:</u> Keine <u>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</u> Keine
HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation).		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Nicht zutreffend – es liegen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels vor, die nicht bereits in den vorherigen Abschnitten genannt wurden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend – es liegen keine abweichende Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Als Informationsquelle wurde die aktuelle Fachinformation von Toripalimab sowie der Assessment Report verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency. *LOQTORZI: EPAR - Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency. *Assessment report LOQTORZI* [online]. 2024 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-15 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusionsmanagement	<p>„Die Behandlung ist von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen einzuleiten und zu überwachen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>„LOQTORZI ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss als Infusion verabreicht werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2)</p> <p>„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.“ (Seite 5, Abschnitt 4.2)</p>	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungs- grad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unter- nehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>„Bei Gabe am selben Tag wie die Chemotherapie sollte LOQTORZI vor der Chemotherapie über einen anderen intravenösen Zugang infundiert werden“ (Seite 5, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)</p>	
2	Klinisch-chemische Parameter	<p>„Die Patienten sind engmaschig auf Symptome und Anzeichen immunvermittelter unerwünschter Wirkungen zu überwachen.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Zur Baseline sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten die klinisch-chemischen Parameter, einschließlich Leberenzyme, Kreatinin und Schilddrüsenwerte, überprüft werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
3	Lungen- und Röntgenuntersuchung	<p>„Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen. Bei Verdacht auf Pneumonitis sollte die Diagnose durch Röntgenaufnahmen und unter Ausschluss anderer Ursachen bestätigt werden.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
4	Überwachung trans- plantationsspezifischer Komplikationen	<p>„Bei Patienten, die vor oder nach der Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten haben, [...] sind engmaschig unter sofortiger Intervention auf Anzeichen transplantationsbedingter Komplikationen zu überwachen.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: September/2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-15 bei.

Aus der Fachinformation von Toripalimab [1] ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand der verwendeten Version des EBM: 2025/4. Quartal [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency. *LOQTORZI: EPAR - Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)*. Stand: September 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/loqtorzi-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*; Stand: 4. Quartal 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prü- fungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	JUPITER- 02	ClinicalTrials.gov, NCT03581786 [1]	Abgeschlos- sen	/	Ja	[2]	289	0
Gesamt							0	0
In Prozent (%)								0 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trial Information System; LPFV: Last Patient First Visit; LPI: Last Patient In; NCT: National Clinical Trial; SAS: Statistical Analysis System.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. ClinicalTrials.gov. *A Phase III, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double-Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer; NCT03581786* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786>.
2. LEO Pharma GmbH. *JUPITER-02: Enrollment by country and centre, Unveröffentlicht*. 2025.