

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Toripalimab (LOQTORZI®)

LEO Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Immunregulation durch koinhibitorische Rezeptoren des PD-1/PD-L1-Signalwegs und Antitumorwirkung von Toripalimab durch Aufhebung der immunsuppressiven Wirkung.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
EBV	Epstein-Barr-Virus
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers 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.
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
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IgG4	Immunglobulin G4
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
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
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 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.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Toripalimab
Handelsname:	LOQTORZI®
ATC-Code:	L01FF13
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19971580	EU/1/24/1853	6 ml (40 mg/ml)	1 Durchstechflasche
EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus 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.

Toripalimab (LOQTORZI®) ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI), der in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom zugelassen ist. Zudem ist Toripalimab in Kombination

mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zugelassen [1]. In beiden Indikationen zeigt Toripalimab eine klinisch nachgewiesene Wirksamkeit, unabhängig vom Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Status der Patienten [2].

Überblick über die Erkrankungen im Anwendungsgebiet

Das **Nasopharynxkarzinom** (Synonyme: Epipharynxkarzinom, Nasen-Rachen-Krebs) ist ein bösartiger Tumor, der im Nasopharynx, dem oberen Teil des Rachens hinter der Nase, entsteht. Auch wenn das Nasopharynxkarzinom zur Gruppe der Kopf-Hals-Tumore zählt, so stellt es doch eine eigene Tumorentität mit eigenen Leitlinien dar. Zudem ist es häufig mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert [3–5]. Karzinome des Nasopharynx zeigen typischerweise keine charakteristischen Frühsymptome auf und manifestieren sich häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Beschwerden bleiben hierbei zunächst häufig unspezifisch und ergeben sich aus der Lokalisation im Rachen. Ein häufiges erstes Anzeichen sind starke Halslymphknotenschwellungen [3]. Weitere typische Symptome sind Nasenbluten, eine behinderte Nasenatmung sowie Tubenventilationsstörungen, die zu Schalleitungsschwerhörigkeit oder rezidivierenden Mittelohrentzündungen führen können. Bei einer Infiltration der Schädelbasis kann es zu Hirnnervenausfällen kommen, die Doppelbilder (Diplopie), Schluckstörungen, Sensitivitätsstörungen oder Lähmungen zur Folge haben können. Ebenso kann es zu starken Kopfschmerzen kommen [3]. Insgesamt geht das Nasopharynxkarzinom mit einer deutlich beeinträchtigten Lebensqualität und einer verringerten Lebenserwartung einher [6, 7].

Das **Plattenepithelkarzinom des Ösophagus** ist eine bösartige Tumorerkrankung der Speiseröhrenschleimhaut. Man unterscheidet bei Ösophaguskarzinomen hauptsächlich 2 histologische Subtypen, das Plattenepithelkarzinom und das Adenokarzinom, die sich in Ätiologie, Pathogenese, Lokalisation und Therapieansätzen unterscheiden [8]. Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus entsteht aus Plattenepithelzellen, die die obere Schleimhautschicht des Ösophagus bilden, und tritt vorwiegend im oberen und mittleren Drittel der Speiseröhre auf. Die Pathogenese des Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist komplex und multifaktoriell [8]. Als Hauptrisikofaktoren gelten chronische Reizungen der Ösophagusschleimhaut. Zu den wichtigsten Auslösern zählen Noxen, wie Tabakrauch und Alkoholkonsum (insbesondere in Kombination), heiße Getränke und bestimmte Ernährungsgewohnheiten (z. B. geringer Verzehr von Obst und Gemüse). Darüber hinaus erhöhen auch Verätzungen durch Laugen und Säuren, Motilitätsstörungen zwischen Speiseröhre und Magen, eine vorangegangene Strahlentherapie im Brust- oder Halsbereich sowie eine genetische Prädisposition das Erkrankungsrisiko [9, 10].

In frühen Stadien manifestiert sich das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus typischerweise symptomlos. Mit fortschreitendem Tumorwachstum und Ausbreitung treten zunehmend charakteristische Symptome auf, die zu erheblichen körperlichen Einschränkungen führen. Dazu zählen insbesondere Schluckstörungen bis hin zu Krämpfen der Speiseröhre, Probleme der Nahrungsaufnahme und die daraus resultierende Verschlechterung des

Ernährungszustandes bis hin zum signifikanten Gewichtsverlust, sowie abdominelle und thorakale Schmerzen [11]. Für betroffene Patienten bedeutet ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einen erheblichen Leidensdruck, eine substanzielle Reduktion der Lebensqualität und eine stark verkürzte Lebenserwartung [12, 13].

Während sich das Nasopharynxkarzinom und das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Ätiologie und klinischem Verlauf unterscheiden, teilen sie zugrundeliegende molekulare Mechanismen, die für die Ausbreitung entarteter Zellen und deren Interaktion mit dem Immunsystem relevant sind:

Die Erkennung und Eliminierung entarteter Zellen ist eine zentrale Aufgabe des Immunsystems, das als ein koordiniert agierendes Netzwerk aus verschiedenen Zellen, Geweben und Organen fungiert [14]. T-Zellen spielen dabei eine zentrale Rolle für die zelluläre Immunantwort gegen Tumore. Sie erkennen normalerweise atypische Oberflächenmoleküle (Tumorantigene) auf Krebszellen als fremd. Diese Erkennung führt zur Aktivierung und Proliferation spezifischer T-Zell-Klone, die idealerweise den Tumor infiltrieren und die Tumorzellen zerstören [15].

Die Aktivität von T-Zellen unterliegt einer strengen körpereigenen Regulation, um zu verhindern, dass sich das Immunsystem gegen gesunde körpereigene Zellen richtet (Autoimmunität). Eine Schlüsselrolle in dieser Regulation spielen Immun-Checkpoints. Es handelt sich dabei um spezifische koinhibitorische Rezeptoren auf T-Zellen, deren Funktion als negative Regulatoren darin besteht, unkontrollierte T-Zell-Aktivierung/-Proliferation zu unterbinden und somit gesundes körpereigenes Gewebe zu schützen [16].

Das Immuncheckpoint-Molekül Programmed Death Protein-1 (PD-1) ist unter physiologischen Bedingungen wichtig für die negative Immunregulation durch koinhibitorische Rezeptoren. Auf körpereigenen Antigen-präsentierenden Zellen befinden sich die Liganden PD-L1 und Programmed Death Ligand 2 (PD-L2). Diese binden an den PD-1-Rezeptor, der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird und löst intrazelluläre Signalkaskaden aus, welche die T-Zell-Effektorfunktion herunterregulieren und somit die immunmodulierende Zytokinproduktion sowie die T-Zell-Proliferation vermindern [17]. Die physiologische Rolle des PD-1/PD-L1-Signalwegs stellt so sicher, dass aktivierte T-Zellen, die potenziell autoreaktiv sein können oder deren Aktivität nicht mehr benötigt wird, effektiv abgeschaltet werden, wenn sie auf PD-L1-exprimierende Zellen im Gewebe treffen. Tumorzellen können diesen Mechanismus ausnutzen, indem sie die Hemmung der Immunantwort zu ihren Gunsten verstärken [18] (Abbildung 2-1a). Sie können PD-L1 sowohl auf ihrer Oberfläche, als auch in der direkten Umgebung des Tumors, dem sogenannten Tumormikromilieu, hochregulieren [19, 20], um den T-Zellen ein Signal zur Selbstinaktivierung statt zur Zerstörung der Krebszellen zu übermitteln. Die PD-L1-Expression in malignen Tumoren löst damit die sogenannte „Immunbremse“ aus, die das Tumorstadium fördert [21, 22]. Darüber hinaus nutzen Tumorzellen weitere Strategien, um eine effektive Immunevasion sicherzustellen. Die Strategien der Tumorzellen zur Immunevasion, zusammengefasst im „3 Cs“-Modell als „Camouflage“ (Tarnung vor Immunerkennung), „Coercion“ (Störung von Immuneffektorzellen) und „Cytoprotection“ (Schutz vor

Immunzytotoxizität), ermöglichen es ihnen nach genetischen oder epigenetischen Veränderungen, dem Wirtsimmunsystem zu entkommen und ihr Wachstum zu fördern [23].

Die Immunonkologie zielt darauf ab, die Immunevasionsstrategien von Krebszellen zu überwinden, um die T-zellbasierte Immunantwort wiederherzustellen und zu erhalten. ICI greifen in die manipulierten Signalwege ein. Sie können die tumorinduzierte „Immunbremse“ lösen und das Immunsystem reaktivieren, um die Krebszellen wieder anzugreifen [24] (Abbildung 2-1b).

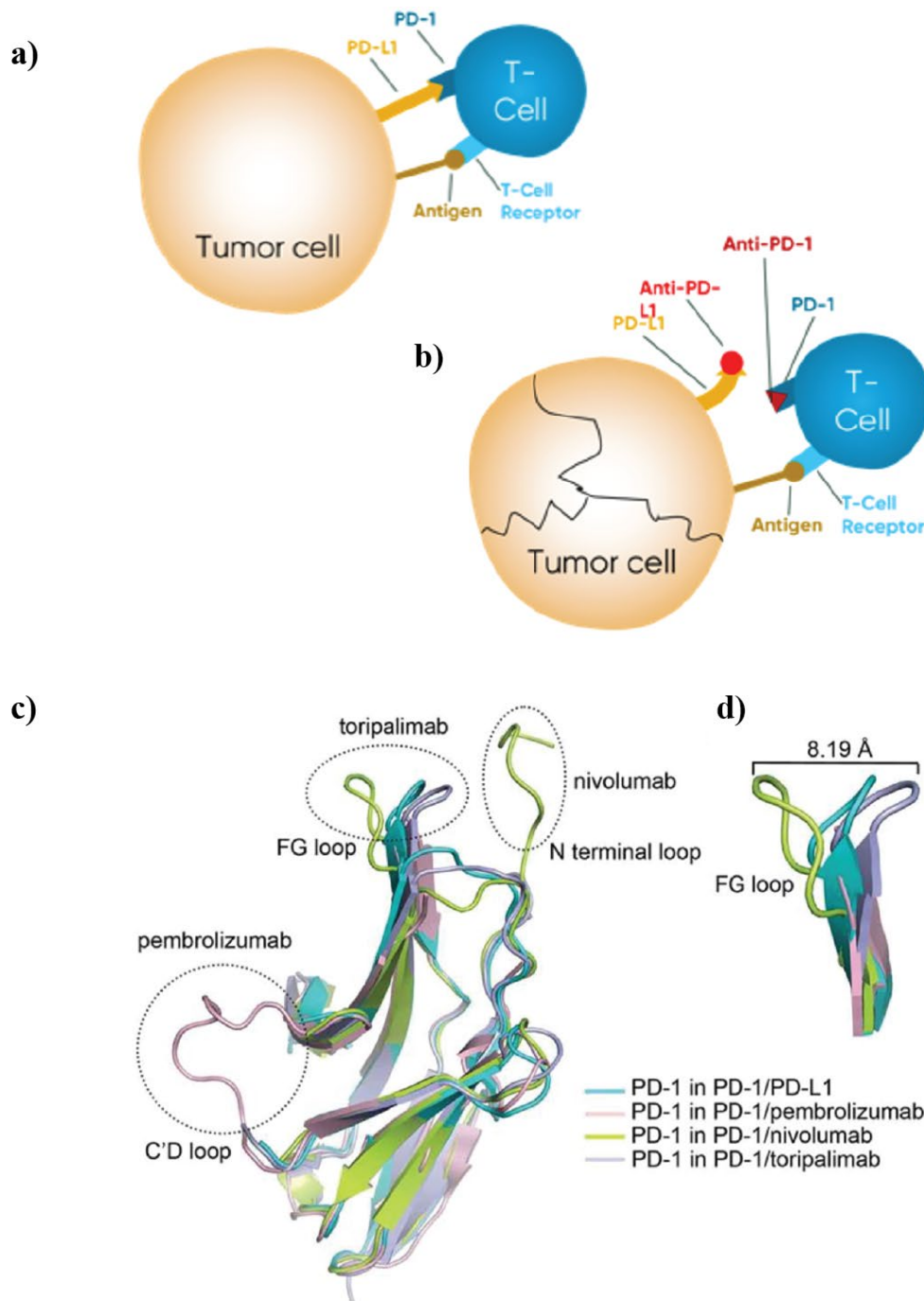


Abbildung 2-1: Immunregulation durch koinhibitorische Rezeptoren des PD-1/PD-L1-Signalwegs und Antitumorwirkung von Toripalimab durch Aufhebung der immunsuppressiven Wirkung.

a) Immunevasion des Tumors: Die Tumorzelle inaktiviert die T-Zelle durch die Bindung von PD-L1 an PD-1. **b)** Reaktivierung der T-Zelle durch ICI-vermittelte Blockade des PD-1-Signalwegs. **c)** Strukturelle Darstellung der unterschiedlichen Bindungsstellen von Toripalimab, Pembrolizumab und Nivolumab am PD-1-Rezeptor. **d)** Detailansicht der Interaktion zwischen Toripalimab und der FG-Schleife des PD-1-Rezeptors, welche für die hohe Bindungsaffinität und langsame Dissoziationsrate des Antikörpers entscheidend ist.

ICI: Immuncheckpoint-Inhibitor; PD-1: Programmed Death Protein 1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.

Quellen: Entnommen aus [1, 25]

Wirkmechanismus von Toripalimab

Toripalimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G4 (IgG4), der als ICI wirkt und an den PD-1-Rezeptor auf T-Lymphozyten bindet (Abbildung 2-1c). PD-1 bindet normalerweise an seine Liganden (PD-L1 und PD-L2), die von Tumorzellen oder anderen Zellen in der Mikroumgebung exprimiert werden, um die Immunantwort zu unterdrücken und so das Tumorstadium zu fördern. Durch die Blockade des PD-1-Signalwegs hebt Toripalimab die Immunevasion auf und ermöglicht eine verstärkte antitumorale Immunantwort [26]. Als ICI gehört Toripalimab zu einer Klasse von Substanzen, die eine zentrale Rolle in der modernen Immunonkologie spielen, indem sie die Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems zur Bekämpfung von Krebszellen wiederherstellen. Für Toripalimab konnte in Kombination mit Chemotherapie ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben sowohl beim Nasopharynxkarzinom als auch beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nachgewiesen werden, und zwar unabhängig vom PD-L1-Status der Patienten [2, 27, 28].

Als Antikörper der 2. Generation weist Toripalimab molekulare und funktionelle Unterschiede zu etablierten PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab auf, was zu einer verbesserten PD-1-Blockade führt. Dazu gehören Unterschiede in der Bindungsstelle [29], der Bindungskinetik [26] und dem Internalisierungseffekt [30]. Toripalimab bindet über die schwere Kette des Antikörpers an eine spezifische Region des PD-1-Rezeptors, der sogenannten FG-Schleife [29] (Abbildung 2-1d). Die FG-Schleife von PD-1 spielt eine entscheidende Rolle bei der Interaktion mit PD-L1 [31, 32]. Im Gegensatz zu Toripalimab binden Nivolumab und Pembrolizumab an Epitope, die weiter von der PD-1/PD-L1-Bindungsschnittstelle entfernt liegen (Abbildung 2-1c). Dies spiegelt sich in den Bindungseigenschaften wider: Toripalimab zeigt eine höhere Bindungsaffinität und eine langsamere Dissoziationsrate als Pembrolizumab [26]. Da Pembrolizumab wiederum eine leicht stärkere Bindung als Nivolumab aufweist [33], ist die Bindung von Toripalimab den beiden anderen Wirkstoffen überlegen.

Toripalimab blockiert nicht nur die Interaktion des PD-1-Rezeptors mit seinen Liganden, sondern induziert auch die Internalisierung des PD-1-Rezeptors. Dies führt zu einer verringerten Expression von PD-1 auf der Oberfläche von Immunzellen [30]. Eine verringerte PD-1-Expression kann die Reaktivität von T-Zellen gegenüber Neoantigenen im Tumor verbessern – unabhängig von deren PD-L1-Expression [34]. Die hohe Wirksamkeit von Toripalimab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich durch eine synergistische Wirkungsweise erklären. Die Chemotherapie verstärkt die Immunantwort, indem sie durch zytotoxische Effekte die Freisetzung von Tumorantigenen anregt und so T-Zellen aktiviert. Gleichzeitig führt sie jedoch zu einer Hochregulation von PD-L1 in der Mikroumgebung des Tumors und verstärkt so die Immunantwort [35].

Dementsprechend ist Toripalimab ein wichtiger Vertreter der PD-1-Inhibitoren, mit überzeugender klinischer Evidenz für das Nasopharynxkarzinom und das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus unabhängig vom PD-L1 Status [27, 28]. Das Sicherheitsprofil von Toripalimab ist dabei konsistent mit dem anderer PD-1-Inhibitoren und

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wird als handhabbar eingestuft. Insbesondere für das Nasopharynxkarzinom stellt Toripalimab einen bedeutenden Fortschritt dar, da es für dieses Anwendungsgebiet die erste zugelassene Immuntherapie in den USA und Europa darstellt und in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin als neuer Erstlinien-Standard in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) gilt [4, 36, 37]. Für die Behandlung des fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom führte die Kombination von Toripalimab mit Cisplatin und Paclitaxel zu einer signifikanten Verbesserung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens. Die Aufnahme von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel in der kürzlich aktualisierten Onkopedia-Leitlinie (Oktober 2025) [9] als zugelassene Erstlinienoption für das metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus – unabhängig von der PD-L1-Expression – unterstreicht damit die hohe klinische Relevanz und den Stellenwert von Toripalimab in der Versorgung. Somit etabliert sich Toripalimab in beiden Indikationen als eine neue, vielversprechende Option für die Erstlinienbehandlung dieser Patienten [4, 9, 28, 37, 38].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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].	nein	19.09.2024	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Toripalimab (LOQTORZI [®]) wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [1].	nein	19.09.2024	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von LOQTORZI[®] entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 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.

Die Angaben zum Zulassungsstatus und zur Wirkung von Toripalimab entstammen der Fachinformation. Allgemeine Informationen zum Nasopharynx- und Ösophaguskarzinom sowie zum Wirkmechanismus von Toripalimab entstammen ebenfalls der Fachinformation oder den durch eine orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen (siehe Zitate innerhalb des Moduls).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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 vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

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. Wang X, Ravindranathan S, Chin D, et al. *Toripalimab an Anti-PD-1 Antibody Demonstrating Potent T-Cell Activation and Enhanced Clinical Efficacy Irrespective of PD-L1 Status* [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.coherus.com/wp-content/uploads/2023/12/2023-AACR-NCI-EORTC-Poster-C069-Toripalimab-MOA.pdf>.
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. 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>.
5. 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).

6. Fang F-M, Chien C-Y, Tsai W-L, et al. *Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72 (2): 356–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.12.054>.
7. Lai C-H, Chen W-C, Fang C-C, Chen M-F. *Survival-Weighted Health Profiles in Nasopharyngeal Cancer Patients*. *Front Oncol*. 2021; 11 (635667): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.635667>.
8. Wang Y, Mukkamalla SKR, Singh R, Lyons S. *Esophageal Cancer* [online]. 2024 [Zugriff: 05.05.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459267/>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. *Ösophaguskarzinom; Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
10. Tarazi M, Chidambaram S, Markar SR. *Risk Factors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma beyond Alcohol and Smoking*. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (5): 1–13. <https://doi.org/10.3390/cancers13051009>.
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL* [online]. 2023 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>.
12. Di Pardo BJ, Bronson NW, Diggs BS, et al. *The Global Burden of Esophageal Cancer: A Disability-Adjusted Life-Year Approach*. *World J Surg*. 2016; 40 (2): 395–401. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3356-2>.
13. Tustumi F, Kimura CMS, Takeda FR, et al. *PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA*. *Arq Bras Cir Dig*. 2016; 29 (3): 138–41. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600030003>.
14. Finn OJ. *Cancer immunology*. *N Engl J Med*. 2008; 358 (25): 2704–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072739>.
15. Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X. *Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment*. *Nat Immunol*. 2013; 14 (10): 1014–22. <https://doi.org/10.1038/ni.2703>.
16. Pardoll DM. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12 (4): 252–64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
17. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. *The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity*. *Immunol Rev*. 2010; 236 (1): 219–42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>.
18. Juneja VR, McGuire KA, Manguso RT, et al. *PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8 T cell cytotoxicity*. *J Exp Med*. 2017; 214 (4): 895–904. <https://doi.org/10.1084/jem.20160801>.
19. Cha J-H, Chan L-C, Li C-W, et al. *Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer*. *Mol Cell*. 2019; 76 (3): 359–70. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.030>.

20. Yi M, Niu M, Xu L, et al. *Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment*. J Hematol Oncol. 2021; 14 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01027-5>.
21. Haderk F, Schulz R, Iskar M, et al. *Tumor-derived exosomes modulate PD-L1 expression in monocytes*. Sci Immunol. 2017; 2 (13): 1–11. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah5509>.
22. Anonymus. *Krebszellen drücken auf die Immunbremse*. TumorDiagnostik & Therapie. 2017; 38 (08): 476–7. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117168>.
23. Galassi C, Chan TA, Vitale I, Galluzzi L. *The hallmarks of cancer immune evasion*. Cancer Cell. 2024; 42 (11): 1825–63. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.09.010>.
24. Shimabukuro-Vornhagen A, Subklewe M, Bergwelt-Baildon M von. *Herausforderungen in der Immunonkologie*. [Challenges in Immuno-Oncology - Possibilities for Optimization]. Dtsch Med Wochenschr. 2018; 143 (14): 1022–9. <https://doi.org/10.1055/a-0549-6987>.
25. Liu H, Guo L, Zhang J, et al. *Glycosylation-independent binding of monoclonal antibody toripalimab to FG loop of PD-1 for tumor immune checkpoint therapy*. MAbs. 2019; 11 (4): 681–90. <https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1596513>.
26. Rajasekaran N, Wang X, Ravindranathan S, et al. *Toripalimab, a therapeutic monoclonal anti-PD-1 antibody with high binding affinity to PD-1 and enhanced potency to activate human T cells*. Cancer Immunol Immunother. 2024; 73 (3): 60. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03635-3>.
27. 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>.
28. Wang Z-X, Cui C, Yao J, et al. *Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial*. Cancer Cell. 2022; 40 (3): 277-288.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.007>.
29. Chen D, Tan S, Zhang H, et al. *The FG Loop of PD-1 Serves as a "Hotspot" for Therapeutic Monoclonal Antibodies in Tumor Immune Checkpoint Therapy*. iScience. 2019; 14 (k.A.): 113–24. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.03.017>.
30. Keam SJ. *Toripalimab: First Global Approval*. Drugs. 2019; 79 (5): 573–8. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01076-2>.
31. Lin DY-W, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. *The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105 (8): 3011–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712278105>.
32. Lázár-Molnár E, Gácser A, Freeman GJ, et al. *The PD-1/PD-L costimulatory pathway critically affects host resistance to the pathogenic fungus Histoplasma capsulatum*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105 (7): 2658–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711918105>.
33. Feng Y, Hong Y, Sun H, et al. *The molecular binding mechanism of tislelizumab, an investigational anti-PD-1 antibody, is differentiated from pembrolizumab and nivolumab* [online]. 2019 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://www.beonemedinfo.com/CongressDocuments/Feng%20BGB-A317%20CSCO%20Poster%202019%20.pdf>.

34. Okada M, Shimizu K, Iyoda T, et al. *PD-L1 Expression Affects Neoantigen Presentation*. *iScience*. 2020; 23 (6): 101238. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101238>.
35. Hirose K, Otsu H, Masuda T, et al. *Cytotoxic Anti-tumor Drugs and Tumor-Associated Macrophages Synergistically Surge PD-L1 Expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma*. *Ann Surg Oncol*. 2025; 32 (10): 7860–73. <https://doi.org/10.1245/s10434-025-17710-1>.
36. Wahner A. *Toripalimab Approval Pioneers Immunotherapy Use in Nasopharyngeal Cancer* [online]. 2023 [Zugriff: 05.05.2025]. URL: <https://www.onclive.com/view/toripalimab-approval-pioneers-immunotherapy-use-in-nasopharyngeal-cancer>.
37. 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.
38. Obermannová RL, Leong T. *ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma*. *ESMO Open*. 2025; 10 (2): 104134. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.104134>.