

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Toripalimab (LOQTORZI®)

LEO Pharma GmbH

Modul 3 B

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

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.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	88
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	92
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	107
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	113

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	114
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: UICC (2018) TNM-Klassifikation – Ösophaguskarzinom.....	20
Tabelle 3-2: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus – klinische Stadieneinteilung nach UICC 2018	21
Tabelle 3-3: 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15)	34
Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Krebserkrankungen der Speiseröhre (Ösophagus, C15) für das Jahr 2021 – 2023 in Deutschland.....	37
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030	46
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	86
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	89
Tabelle 3-16: Empfohlene Behandlungsanpassungen für LOQTORZI.....	96
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung	108
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	111
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus	23
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus im Stadium IV	25
Abbildung 3-3: Verteilung der Tumorstadien für das Ösophaguskarzinom nach Histologie und Geschlecht, Deutschland 2012 – 2016	29
Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Speiseröhrenkarzinomen nach Histologie und Tumorstadium bei Diagnose (Deutschland, Periode 2011 – 2015).....	30
Abbildung 3-5: Inzidenz nach Jahren und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose Speiseröhre, Ösophagus (C15), Jahre: 1999 – 2022	35
Abbildung 3-6: Inzidenz nach Altersgruppen und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose Speiseröhre, Ösophagus (C15), Jahre: 2021 – 2022	36
Abbildung 3-7: Herleitung der Zielpopulation.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µm	Mikrometer
Adeno-Ca.	Adenokarzinom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BOQK	Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz
bspw.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CMV	Cytomegalovirus (Zytomegalievirus)
CPS	Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trial Information System
d. h.	Das heißt
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systematischen Symptomen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLC - C30	European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30
EORTC QLQ - OES18	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Ösophagus 18
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FICE	Flexible Spectral Imaging Color Enhancement
FP	Fluoropyrimidin
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
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
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
i. v.	intravenös
IC	Immune Cell
ICD-10	International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
IgG4	Immunglobulin G4

Abkürzung	Bedeutung
IHC	Immunhistochemie
Inf.	Infusion
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient in
Lsg.	Lösung
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
NBI	Narrow-Band Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetisch
PS	Performance Status
PZN	Pharmazentralnummer
q3W	Alle 3 Wochen
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
SAS	Statistical Analysis System
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
TAP	Tumor Area Positivity
TC	Tumor Cell
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TIL	Tumorinfiltrierende Lymphozyten
TNM	Tumor-Nodi-Metastasen (Internationales Klassifikationssystem zur Stadieneinteilung von Krebserkrankungen)
TOC	Tylosis Esophageal Cancer
TPS	Tumor Proportion Score (Tumorproportionsscore)
TRM	Tumorregister München
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Level of Normal (Oberer Grenzwert des Normbereichs)
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
vs.	Versus
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 Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus lautet:

- Für Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 in der Erstlinientherapie:
 - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
- Für Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, in der Erstlinientherapie
 - Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

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-161)

- Für Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 ; Erstlinientherapie:
 - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
 - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)

- Für Erwachsene mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie
 - Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

als zVT für Toripalimab [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 entsprechen die vom G-BA festgelegten zVT der tatsächlichen Versorgungssituation.

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 LOQTORZI[®] 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-161, unveröffentlicht*. 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 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) 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 [1]. Diese beiden Entitäten machen zusammen 95 % aller Neoplasien des Ösophagus aus, während Lymphome, Melanome, Sarkome oder karzinoide Tumoren weitaus seltener sind [2].

Das OSCC entsteht aus Plattenepithelzellen, die die obere Schleimhautschicht des Ösophagus bilden, und tritt vorwiegend im oberen und mittleren Drittel der Speiseröhre auf. Die Pathogenese des OSCC ist komplex und multifaktoriell [1]. Chronische Reizung und Entzündung der Ösophagusschleimhaut durch Noxen wie Tabakrauch und Alkoholkonsum (insbesondere in Kombination), heiße Getränke und bestimmte Ernährungsgewohnheiten gelten als Hauptrisikofaktoren [3].

Ätiologie und Pathogenese

Zum Verständnis der Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist grundlegendes Wissen zu den anatomischen Besonderheiten der Speiseröhre unerlässlich.

Der Ösophagus ist zum Schutz vor der hohen mechanischen Belastung durch den Schluckakt zum Lumen nach innen hin mit einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel ausgekleidet, das zur Mukosa gehört. Von der innenliegenden Mukosa nach außen hin verlaufen schlauchförmig die weiteren Schichten des Ösophagus namens Submukosa, Muscularis propria und Adventitia [1, 4].

Anatomisch bedeutsam in diesem Zusammenhang ist, dass der Ösophagus außerhalb des Bauchraums (also in dem Großteil seines Verlaufes, der extraperitoneal liegt) keine Serosa besitzt. Das Fehlen dieser dünnwandigen, glatten Gewebeschicht, die ansonsten intraperitoneal die Oberfläche der Hohlorgane im Bauchraum bedeckt, ist ein Grund für die erleichterte lokale Ausbreitung von Tumoren des Ösophagus in die umgebenden Strukturen. Weiterhin besitzt der Ösophagus ausgeprägte lymphatische Drainagestrukturen entlang seiner arteriellen Versorgung. Im oberen Drittel des Ösophagus erfolgt die Drainage über die tiefen zervikalen Lymphknoten, während im mittleren Drittel die hinteren mediastinalen Lymphknoten und im unteren Drittel die Lymphknoten der linken Magenregion und des Truncus coeliacus Ziel des lymphatischen Abflusses sind. Diese anatomisch bedingte, ausgeprägte lymphatische Drainage des Ösophagus trägt seinerseits zur frühen regionären Ausbreitung von Tumoren in benachbarte Lymphknotenstrukturen bei [5], mit dem Resultat einer entsprechend frühen Lymphknoten- und Fernmetastasierung.

Hierbei ist das Risiko von Lymphknotenmetastasen bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Allgemeinen höher als bei Adenokarzinomen, was bei bestimmten Tumor- und Risikokonstellationen gegebenenfalls zusätzliche Behandlungen schon in früheren Stadien notwendig macht [6].

Ösophaguskarzinome metastasieren hauptsächlich in die Leber, gefolgt von distalen Lymphknoten, Lunge, Knochen und Gehirn, wobei sich Lokalisation und Anzahl der Fernmetastasen als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben erweisen [7]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit nur einer Metastasenlokalisierung (Lebermetastase als Referenz) das Gesamtüberleben bei Patienten mit distalen Lymphknotenmetastasen (Hazard Ratio [HR] = 0,6579 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,503; 0,858], $p = 0,002$) besser war, währenddessen Knochenmetastasen (HR = 1,151 [95 %-KI: 0,844; 1,569], $p = 0,374$), Gehirnetastasen (HR = 0,776 [95 %-KI: 0,191; 3,155], $p = 0,723$) und Lungenmetastasen (HR = 0,891 [95 %-KI: 0,684; 1,161], $p = 0,393$) mit einem ähnlichen Gesamtüberleben, im Vergleich zu Lebermetastasen, assoziiert waren [7].

Während das Adenokarzinom des Ösophagus vorwiegend in Nordamerika und Europa mit steigender Inzidenz auftritt, ist das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus weltweit die häufigste Form des Ösophaguskarzinoms, mit regional gehäuften Auftreten in Afrika und Asien [2]. Hierbei finden sich besonders hohe Inzidenzen mit bis zu 100 pro 100.000 Einwohnern im sogenannten „Asian Esophageal Cancer-Belt“ – im Vergleich: Die jährliche Inzidenz in westlichen Ländern ist weitaus niedriger und beträgt beispielsweise in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) nur 3 pro 100.000 Einwohner, mit den meisten Erkrankungen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr [2].

Bekannte Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

Wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus sind männliches Geschlecht, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, bestimmte Ernährungsgewohnheiten, Achalasie, Stenosen nach Verätzungen durch Säuren oder Laugen,

eine frühere Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich sowie das seltene, autosomal-dominant vererbte Syndrom Tylosis [8, 9]. Männer sind grundsätzlich häufiger vom Plattenepithelkarzinom des Ösophagus betroffen als Frauen, und auch die Ethnie scheint eine Rolle zu spielen, da Personen mit schwarzer Hautfarbe im Vergleich zu Personen mit kaukasischer Herkunft häufiger erkranken [8]. Raucher haben ein etwa 5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko und ebenso erhöht Alkohol das relative Erkrankungsrisiko auf das bis zu 7-Fache, wobei gleichzeitiger Genuss von Zigaretten und Alkohol synergistische Effekte zeigt mit einer Risikosteigerung auf das 10- bis zu 24-Fache im Vergleich zu abstinenten Nichtrauchern [9, 10]. Lebensmittel mit hohem Gehalt an stickstoffhaltigen Komponenten sind historisch mit einer hohen Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen in bestimmten Regionen Chinas assoziiert. Zudem sind „Arekanuss-Kauer“ in Südostasien und Indien sowie Personen in Entwicklungsländern mit Mineral- und Vitaminmangel ebenfalls in erhöhtem Maße von der Erkrankung betroffen [8]. Weiterhin sind Tee, Mate und Kaffee als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen untersucht worden, insbesondere in Südamerika. Die Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung der Bestandteile ist begrenzt, wobei Mate besonders in der Diskussion steht, da es sowohl in Bezug auf die konsumierte Menge als auch auf die Temperatur des getrunkenen Heißgetränks als potenzieller Risikofaktor vermutet wird [8, 11].

Achalasie ist eine seltene primäre motorische Störung der Speiseröhre, die durch eine unvollständige Entspannung des unteren ösophagealen Schließmuskels gekennzeichnet ist und mit einem erheblich erhöhten Risiko für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus assoziiert ist. Dies ist wahrscheinlich auf chronische Entzündungen zurückzuführen, die durch gestautes Essen und die Bildung von Nitrosaminen durch bakterielle Überwucherung verursacht werden [9, 12, 13]. Das geschätzte Risiko für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bei Patienten mit Achalasie ist 11- bis 50-fach höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Dabei bleibt es als absolutes Risiko betrachtet jedoch relativ niedrig und liegt nach etwa 10 bis 25 Jahren Nachbeobachtung zwischen 2,3 % und 6,1 % [12]. Die Prävalenz eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Personen mit Achalasie liegt bei ungefähr 26 pro 1.000 Personen [13]. In der Regel entwickelt sich das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 10 bis 15 Jahre nach der Diagnose oder 20 bis 25 Jahre nach dem Auftreten der Symptome der Achalasie. Aktuell ist unklar, ob die Behandlung der Achalasie (z. B. Myotomie, Ballondilatation, Injektion von Botulinumtoxin und medikamentöse Therapie) zu einer Verringerung des Risikos für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus führt, da auch nach Behandlung der Achalasie trotz Verbesserung der Ösophaguspassage in manchen Fällen Ösophaguskarzinome berichtet werden [12, 13].

Es gibt Evidenz für ein signifikant erhöhtes, wenn auch insgesamt sehr geringes Risiko für die Entstehung von Ösophaguskarzinomen nach früherer Bestrahlung im Hals-Thorax-Bereich (relatives Risiko [RR] 2,0 bis 8,3), wobei das Risiko für strahleninduzierte Ösophaguskarzinome von der Strahlendosis abhängt [9].

Genetische Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus umfassen auch die autosomal-dominante Erkrankung Tylosis, ein seltenes, autosomal-dominant vererbtes Syndrom, das mit einer Verdickung der Haut und der Schleimhäute einhergeht. Es ist insbesondere durch die Bildung von hyperkeratotischen Läsionen an den Handflächen und Fußsohlen gekennzeichnet und in seiner späteinsetzenden Form (Typ A) mit dem beschriebenen erhöhten Risiko für die Entwicklung eines OSCC verbunden: Das Lebenszeitrisko dieser Patienten, ein OSCC zu entwickeln, ist sehr hoch und liegt zwischen 40 % bis 95 % [12]. Die Tylosis wird durch Mutationen im Tylosis-Gen, auch Tylosis Esophageal Cancer (TOC)-Gene genannt, verursacht [14]. Die Häufigkeit dieser Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung ist nicht bekannt, wird jedoch auf weniger als einen Fall pro 1 Million geschätzt [12]. Weitere genetische Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus, insbesondere bei starken Alkohol- und Tabakkonsumenten, umfassen bestimmte Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP), die für die Alkohol metabolisierenden Enzyme Alkoholdehydrogenase 1B und die Aldehyddehydrogenase 2 Familie kodieren [8].

Die am häufigsten mutierten Gene beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sind TP53, NFE2L2, MLL2 (auch KMT2D genannt), ZNF750, NOTCH1 und TGFBR2. Daten aus dem Cancer Genome Atlas wurden verwendet, um das prozentuale Auftreten dieser häufig mutierten Gene zwischen Asiaten und Weißen zu vergleichen [15, 16]: Obwohl Unterschiede in der Mutationshäufigkeit einzelner Gene bestehen, ist die Häufigkeitsverteilung insgesamt weitgehend ähnlich und damit vergleichbar.

Symptome und Verlauf

Ösophaguskarzinome verlaufen häufig über längere Zeit asymptomatisch, was regelhaft zu einer verzögerten Diagnose führen kann. Im fortgeschrittenen Stadium berichten betroffene Personen häufig von zunehmenden Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken, zunächst bei festen Nahrungsmitteln und später auch bei Flüssigkeiten, wenn die Tumormasse zunehmend das Lumen der Speiseröhre verengt. Darüber hinaus sind progressive Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit sowie thorakale Schmerzen häufige Begleiterscheinungen. In selteneren Fällen können auch gastrointestinale Blutungen, das Abhusten blutigen Auswurfes aus den Atemwegen oder Heiserkeit auftreten, insbesondere bei Beteiligung des Nervus laryngeus recurrens [2, 17].

Diagnostik

Kommt es zum Auftreten der beschriebenen Symptome, sollte klinisch eine Abklärung mittels Gastroskopie erfolgen. In dieser kann ein Ösophaguskarzinom ausgeschlossen oder bestätigt werden. Ist der Befund positiv, können in derselben Intervention genaue Lokalisation und Ausdehnung des Tumors in das Ösophaguslumen bestimmt und Biopsien zur histologischen Untersuchung entnommen werden. Dieses Prozedere kann je nach lokaler Verfügbarkeit unter Zuhilfenahme von bestimmten Farbstoffen (Chromo-) oder gezielten, auf gewebeabhängiger Lichtabsorption bestimmter Wellenlängen basierenden Spezialtechniken wie der virtuellen Chromoendoskopie (unterschiedliche Technik und Namensgebung je nach Hersteller, bspw.

Narrow-Band Imaging [NBI], Flexible Spectral Imaging Color Enhancement [FICE]) unterstützt werden, um die Detektionsrate dysplastischer Läsionen zu erhöhen [2, 18].

In einem nächsten Schritt können durch Staging-Untersuchungen das Krankheitsstadium festgestellt und hieraus die weiteren Therapiemöglichkeiten abgeleitet werden. Radiologisch kommen hier insbesondere die Computertomographie (CT) von Hals, Thorax und Abdomen, sowie, wo vorhanden und mit therapeutischer Konsequenz, die Positronenemissionstomographie (PET)/CT zum Einsatz [2]. Diese dient der Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT2-4 und cN+) zur Durchführung des M-Stagings verwendet werden, wenn eine kurative Therapieabsicht besteht. Die Einschätzungen hierzu variieren, wobei für die PET/CT grundsätzlich metaanalytische Evidenz für eine hohe diagnostische Spezifität bei geringerer Sensitivität in der Erkennung lokoregionaler Lymphknotenmetastasen des Plattenepithelkarzinom des Ösophagus besteht [3, 19, 20]. Sie verbleibt daher in fortgeschrittenen Tumorsituationen mit entscheidendem Einfluss auf klinische Therapiekonsequenzen, wie beispielsweise einer Adjustierung des Strahlenvolumens oder der Erweiterung einer Lymphknotendissektion [3].

Die kontrastmittelgestützte CT hat hingegen zur Beurteilung einer möglichen Beteiligung von Mediastinum oder Lunge, sowie zum Detektieren potenzieller Lebermetastasen ihren festen Stellenwert. In Kombination erreichen beide Untersuchungsmodalitäten eine Sensitivität von 69 bis 78 % und eine Spezifität von 82 bis 88 % [2]. In Fällen, in denen eine lokale Resektion infrage kommt, ist die möglichst genaue Information über die Eindringtiefe des Tumors in die Schleimhaut essenziell, weshalb in diesen Fällen ein endoskopisch durchgeführter Ultraschall (Endosonographie) vom Lumen der Speiseröhre aus durchgeführt wird. Hierbei können Eindringtiefe des Tumors und regionale Lymphknoten beurteilt werden und diese gegebenenfalls gezielt biopsiert werden. In der Fragestellung der Eindringtiefe zeigt sich die Endosonographie in Sensitivität und Spezifität gegenüber einer regulären Gastroskopie mit virtueller Chromoendoskopie überlegen [2]. Während es zur routinemäßigen Abnahme von Tumormarkern keine Empfehlung gibt [9], wird zum Screening auf Lebermetastasen die Untersuchung des Blutes auf erhöhte Transaminasen oder Cholestaseparameter empfohlen, sowie das labortechnische Abklären möglicher Hinweise auf eine Anämie, das Abklären des Gerinnungsstatus und das Erheben genereller Parameter zu Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion [3]. Je nach Patient und Tumorlokalisierung kommen weitere Untersuchungen wie eine Sonographie des Abdomens und Hals, eine Laryngoskopie oder eine Bronchoskopie infrage [3].

Klassifikation

Lokalisation

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann gemäß der aktuellen Tumor-Nodi-Metastasen (TNM)-Klassifikation (8. Auflage) nach seiner Lokalisation in 3 Entitäten unterteilt werden: zervikales Ösophaguskarzinom (C15.0), das vom Unterrand des Krikoidknorpels bis zum Eintritt des Ösophagus in den Thorax reicht; intrathorakales Ösophaguskarzinom, das nach oberem (C15.3), mittlerem (C15.4) und unterem thorakalen Abschnitt (C15.5) unterteilt wird;

sowie ösophagogastrales Übergangskarzinom (C16.0), das die Siewert-Typen I und II umfasst, wobei Typ I im distalen Ösophagus und Typ II in der Kardia des Magens lokalisiert ist [3].

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

Ösophaguskarzinome werden anhand der TNM-Kriterien bewertet und entsprechend auf Basis der Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)-Klassifikation in der 8. Version in Tumorstadien eingeteilt. Je nach Befund wird ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einer entsprechenden TNM-Klasse zugeordnet:

Tabelle 3-1: UICC (2018) TNM-Klassifikation – Ösophaguskarzinom

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige Dysplasie (maligne Zellen begrenzt durch die Basalmembran)
T1	Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor eingewachsen infiltriert die Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
T4a	Tumor infiltriert die Pleura, das Pericard, die Vena azygos, das Zwerchfell oder das Peritoneum
T4b	Tumor eingewachsen (infiltriert die Aorta), einen Wirbelkörper oder die Trachea
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen
TNM: Tumor-Nodi-Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control. Quelle: [3]	

Für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wird anhand der patientenindividuellen TNM-Klassifikation in der Folge das klinische Tumorstadium bestimmt, welches sich nach den Zuordnungen der folgenden Tabelle richtet:

Tabelle 3-2: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus – klinische Stadieneinteilung nach UICC 2018

Stadium	T	N	M
I	T1	N0, N1	M0
II	T2 T3	N0, N1 N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVa	T4a, T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

UICC: Union for International Cancer Control.
Quelle: [3]

Anhand des klinischen Tumorstadiums und anhand der patientenindividuellen Faktoren, deren notwendige Berücksichtigung erhebliche Auswirkungen auf die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen und -limitationen hat, können dann in einem multidisziplinären Tumorboard die Therapieoptionen erwogen werden.

Die Therapieentscheidung ist primär abhängig von der T-Kategorie (Primärtumor-Infiltration), und der M-Kategorie (Vorhandensein von Fernmetastasen). Die N-Kategorie (Lymphknotenbefall) geht lediglich sekundär in den Therapiealgorithmus ein [3].

Etwa 30 bis 40 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom sind bei Erstdiagnose in einem prinzipiell resektablen Stadium, wobei insbesondere für Patienten mit Plattenepithelkarzinom eine hohe Prävalenz von Komorbiditäten besteht und diese daher häufiger funktionell inoperabel sind [3]. Bei lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus besteht, im Anschluss an die Ausschöpfung der Therapiemöglichkeiten nach präoperativer Chemoradiotherapie und kompletter Resektion, im Falle histologischer Tumorreste die Indikation zum Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie (unabhängig vom PD-L1-Status) [3].

Eine palliative Chemotherapie kommt zum Einsatz bei metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus oder zur symptomatischen Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, bei denen keine Option zur Resektion oder Strahlentherapie besteht [3]. Für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und niedrigem PD-L1-Status (CPS < 10 und Tumorproportionsscore [Tumor Proportion Score, TPS] < 1 %) empfiehlt die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) explizit eine palliative systemische Chemotherapie zur Erhaltung der Lebensqualität, wobei Kombinationen eines Platinderivats mit entweder einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden sollten [9]. Die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network

(NCCN) hat kürzlich ebenso taxanbasierte Regime (Paclitaxel in Kombination mit Platin und Tislelizumab) als bevorzugte Erstlinienoptionen aufgenommen, bei einem CPS ≥ 1 [21].

Für das metastasierte oder das lokal fortgeschrittene, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 oder einem PD-L1 TPS ≥ 1 % stellt die Kombination aus platinbasierter Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) die Therapie der Wahl dar. Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll daher der PD-L1 CPS und der PD-L1 TPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem ICI bestimmt werden [9]. Seit September 2024 besteht zudem eine EU-Zulassung für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel – unabhängig von der PD-L1-Expression. Diese Kombination wurde in der kürzlich aktualisierten Onkopedia-Leitlinie (Oktober 2025) ausdrücklich als Erstlinienoption für das metastasierte Plattenepithelkarzinom des Ösophagus unabhängig von der PD-L1-Expression empfohlen [3].

PD-L1-Expression und anwendbare Bewertungssysteme

Die mittels Immunhistochemie (IHC) durchführbare histologische Bestimmung der PD-L1-Expression (mittels CPS oder TPS) durch Tumorzellen und tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL) in Patientengewebe ist für die Auswahl und Einschätzung des Erfolges einer Therapie mit ICI von großer Bedeutung, da diese als der zuverlässigste prädiktive Marker für die Reaktion auf Immuntherapien bei diversen Krebserkrankungen gilt [22].

Hierfür gibt es mehrere Bewertungssysteme, welche die PD-L1-Expression quantifizieren. Dazu gehören:

- (1) der TPS, der den Anteil positiver PD-L1-Tumorzellen an allen lebensfähigen Tumorzellen schätzt,
- (2) der CPS, der das Verhältnis der Gesamtzahl positiver Tumor- und Nicht-Tumorzellen (Lymphozyten und Makrophagen) zur Gesamtzahl der lebensfähigen Tumorzellen multipliziert mit 100 angibt, und
- (3) der Immune Cell (IC)-Score, der die Fläche beschreibt, die von PD-L1-positiven Immunzellen im Verhältnis zum gesamten Tumor- und peritumoralen Bereich eingenommen wird [22].

Auf immunhistochemischer Ebene sollte bei einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus das Färbemuster unter Verwendung des CPS bewertet werden. Die entsprechend postulierten CPS-Schwellenwerte, die einen spezifischen Fall als „positiv“ (d. h. für die Immuntherapie geeignet) betrachten, befinden sich in konstanter Überarbeitung und Anpassung; aktuell wird ein Schwellenwert von 10 für das Ösophaguskarzinom nahegelegt. Angesichts der ständigen Weiterentwicklung der Empfehlungen wird empfohlen, im pathologischen Bericht die genaue CPS-Zahl anzugeben [22].

Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

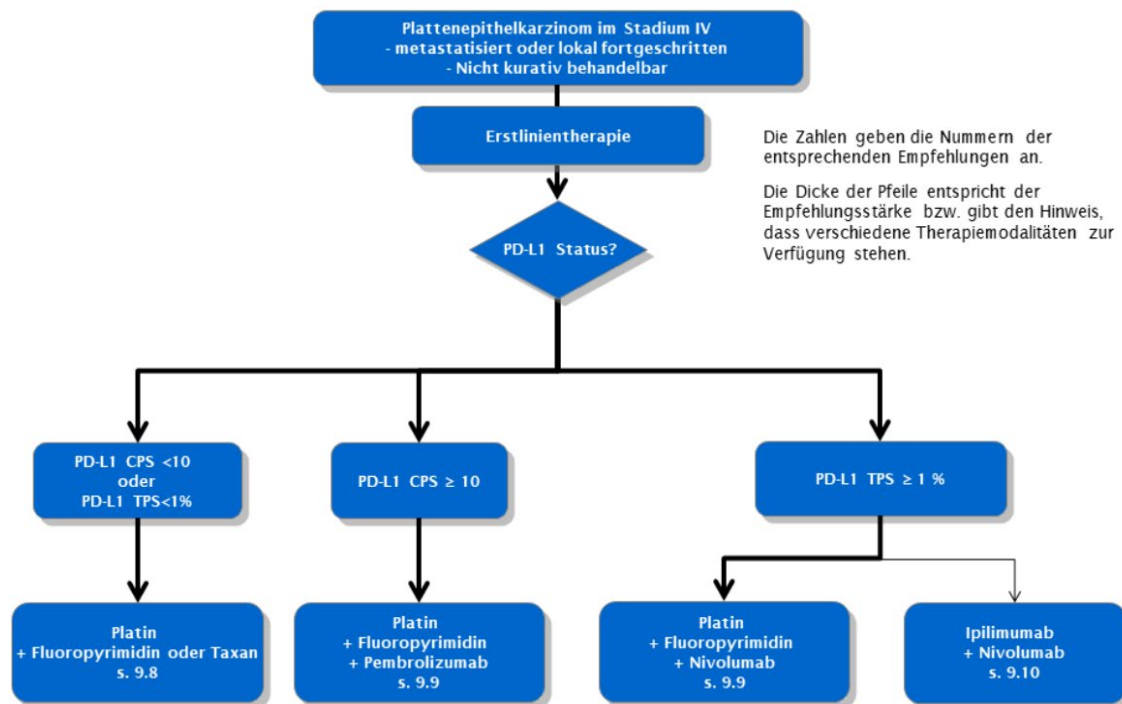


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

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

TPS: Tumor Proportion Score (Tumorproportionscore).

Quelle: Entnommen aus [9]

Interdisziplinäre Tumorboards spielen eine zentrale Rolle bei der Planung der Behandlung von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die häufig erhebliche körperliche Einschränkungen aufweisen, insbesondere in Bezug auf Nahrungsaufnahme, Erhalt des Ernährungszustands sowie abdominelle und thorakale Schmerzen. Bei der Diskussion der Prognose jedes Patienten sollten sowohl die Vielzahl neuer Therapieoptionen als auch Staginginformationen, Patientenkomorbiditäten, Ernährungsstatus und die Patientenpräferenz berücksichtigt werden. In fortgeschrittenen Tumorstadien ist es wichtig, palliative Unterstützungsansätze frühzeitig in eine „Double Awareness-Strategie“ zu integrieren [9].

Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in kurativer Intention

In kurativer Intention (mit M0-Status als Voraussetzung) stehen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, abhängig von ihrer individuellen TNM-Konstellation, die Optionen einer Operation, einer Kombination aus neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie und Operation oder einer definitiven, alleinigen Radiochemotherapie zur Verfügung [9].

Therapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (palliative Intention)

Die Therapie des metastasierten (M1-Status) Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ist palliativ und wird prinzipiell durch systemische Therapie behandelt, da eine Resektion des Primärtumors in einer metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose führt [3, 9]. Eine ähnliche Ausgangssituation kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Rezidiven bestehen, wenn diese keiner Operation (mehr) zugeführt werden können [3, 9]. Die Optionen der systemischen Therapie richten sich hierbei, neben Beachtung von Komorbiditäten, Patientenpräferenz und Toxizität der geplanten Therapien, nach der zuvor bestimmten PD-L1-Expression (CPS oder TPS) [9]:

Onkopedia-Leitlinie

Die Behandlungsempfehlungen der kürzlich aktualisierten Onkopedia-Leitlinie (Oktober 2025) für Patienten mit einem OSCC im Stadium IV beinhalten PD-L1-unabhängige sowie von der PD-L1-Expression abhängige Therapieempfehlungen, wie in Abbildung 3-2 dargestellt [3].

Für die genannte Patientengruppe sind demnach folgende Therapieempfehlungen für die Erstlinientherapie zu entnehmen:

- PD-L1 unabhängig: Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel-Chemotherapie
- PD-L1 Tumor Area Positivity (TAP)-Score ≥ 5 : Tislelizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (5-Fluorouracil und Folinsäure oder Capecitabin)
- PD-L1 CPS ≥ 10 : Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (5-Fluorouracil und Folinsäure oder Capecitabin)
- PD-L1 Tumor Cell (TC)-Score/TPS $\geq 1\%$: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (5-Fluorouracil und Folinsäure oder Capecitabin) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
- PD-L1 TC-Score/TPS < 12 oder CPS < 10 : fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie (5-Fluorouracil und Folinsäure oder Capecitabin)

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

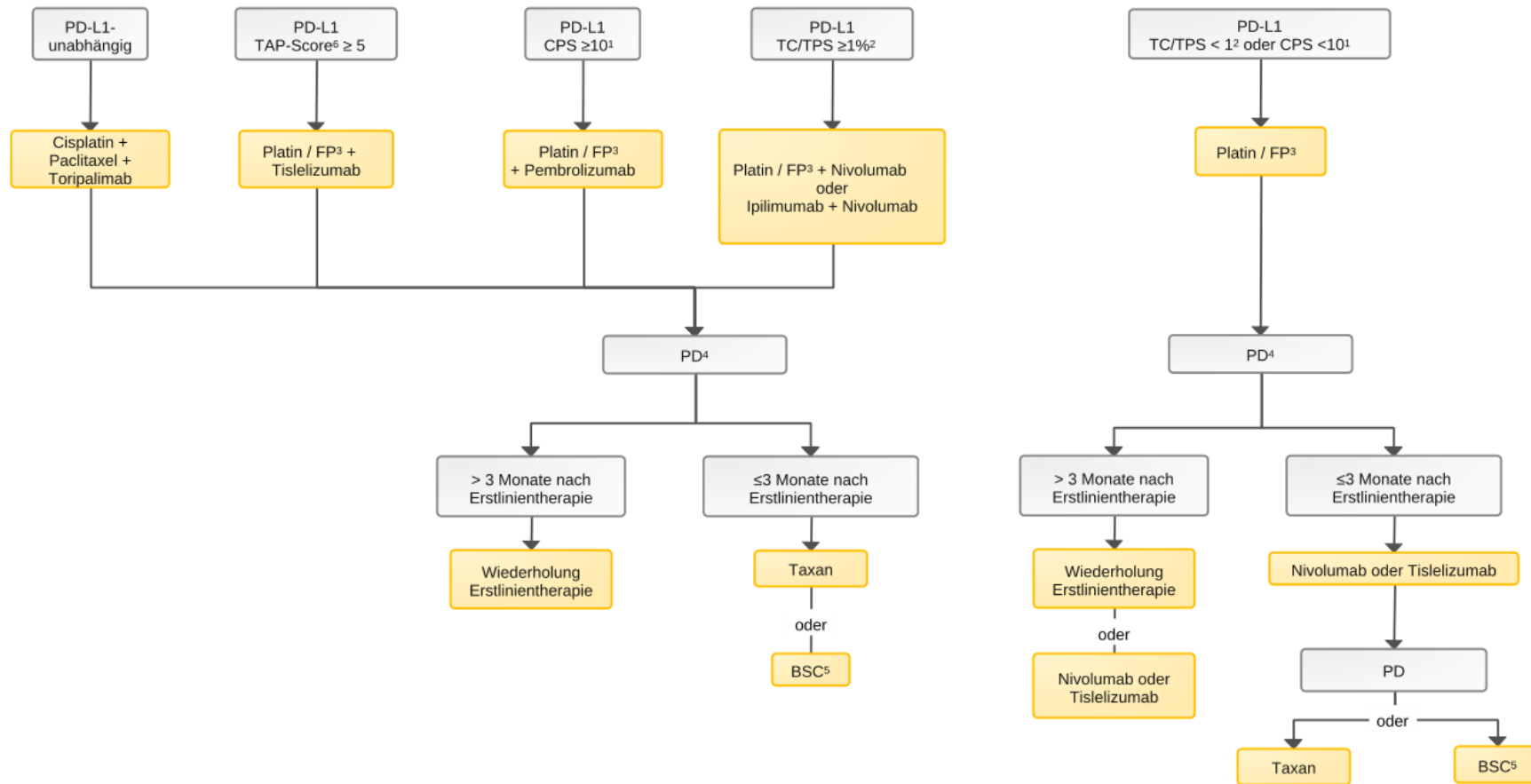


Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus im Stadium IV

¹ Kombiniertes Score aus Tumorzellen und Immunzellinfiltrat; ² Gibt das Verhältnis der PD-L1-positiv gefärbten Tumorzellen bezogen auf alle vitalen Tumorzellen (%) an; ³ Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folinsäure oder Capecitabin); ⁴ Progrediente Erkrankung; ⁵ Best Supportive Care; ⁶ Der TAP-Score wird als Prozentsatz der gesamten Tumorfläche angegeben, die PD-L1-exprimierende Tumor- und Immunzellen enthält

CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); FP: Fluoropyrimidin; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; TAP: Tumor Area Positivity; TC: Tumor Cell; TPS: Tumor Proportion Score (Tumorproportionscore).

Quelle: Entnommen aus [3]

Deutsche S3-Leitlinienempfehlung:

Die AWMF-S3-Leitlinie [9] empfiehlt vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie die Bestimmung von PD-L1 CPS und PD-L1 TPS als prädiktive Faktoren für eine Therapie mit einem ICI (Abbildung 3-1). Die Behandlungsempfehlungen für Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus berücksichtigen den PD-L1 CPS- und den PD-L1 TPS-Status:

- PD-L1 CPS < 10 oder PD-L1 TPS < 1 %:
Palliative systemische Chemotherapie mit einer Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan
- PD-L1 CPS \geq 10 oder PD-L1 TPS \geq 1 %:
 - PD-L1 CPS \geq 10: Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie
 - PD-L1 TPS \geq 1 %: Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipiliumab

Europäische Leitlinienempfehlung:

Auch die Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie [23] berücksichtigen den PD-L1 CPS-, TPS-Status sowie zusätzlich den PD-L1 TAP-Status für Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom in der Erstlinientherapie:

- PD-L1-Status negativ oder unbekannt: fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie
- PD-L1 CPS \geq 10: Pembrolizumab
- PD-L1 TPS \geq 1 %: Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipiliumab
- PD-L1 TAP \geq 5 %: Tislelizumab

US-amerikanische Leitlinienempfehlung:

Folgende bevorzugte Behandlungen werden von der NCCN-Leitlinie [21] zur Behandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Ösophaguskarzinoms bei einem PD-L1 CPS \geq 1-Status empfohlen:

- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Oxaliplatin und Nivolumab, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Oxaliplatin und Pembrolizumab, oder

- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Oxaliplatin und Tislelizumab, oder
- Paclitaxel in Kombination mit Oxaliplatin und Tislelizumab, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Cisplatin und Nivolumab, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Cisplatin und Pembrolizumab, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Cisplatin und Tislelizumab, oder
- Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin und Tislelizumab, oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Als bevorzugte Therapieregime werden darüber hinaus genannt:

- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Oxaliplatin, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Cisplatin

Für Tumoren mit hoher Mikrosatelliten-Instabilität und defizienter Mismatch-Reparatur empfiehlt die Leitlinie unabhängig vom PD-L1-Status die Verwendung folgender Therapien:

- Pembrolizumab, oder
- Dostarlimab, oder
- Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Oxaliplatin und Nivolumab, oder
- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin) in Kombination mit Oxaliplatin und Pembrolizumab

Weitere Behandlungsschemata, die von der NCCN-Leitlinie empfohlen werden:

- Fluorouracil und Irinotecan, oder
- Paclitaxel mit oder ohne Carboplatin oder Cisplatin, oder
- Docetaxel mit oder ohne Cisplatin, oder

- Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin), oder
- Docetaxel in Kombination mit Cisplatin oder Oxaliplatin und Fluorouracil

Darüber hinaus empfiehlt die NCCN-Leitlinie in der Erstlinientherapie die bevorzugte Verwendung von Oxaliplatin gegenüber Cisplatin, da es mit einer geringeren Toxizität assoziiert ist.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß aktueller Fachinformation von LOQTORZI® mit Stand September 2025 lautet das zugelassene Indikationsgebiet von Toripalimab:

Toripalimab wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus [24].

Die Zulassung von Toripalimab für das oben genannte Indikationsgebiet in der EU wurde am 19.09.2024 erteilt [24–26].

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

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

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.

Therapieziele

In Deutschland sind Tumoren der Speiseröhre eine seltene Entität. Im Jahr 2020 machten sie unter allen Krebsneuerkrankungen (ohne Betrachtung des nicht melanotischen Hautkrebs) einen Anteil von 0,7 % bei Frauen und 2,2 % bei Männern aus [27]. Hierbei waren sie für ungefähr 1,3 % aller Krebstodesfälle bei Frauen und 3,6 % aller Krebstodesfälle bei Männern verantwortlich, bei in der Tendenz unveränderten altersstandardisierten Sterberaten für beide Geschlechter [27]. Das Plattenepithelkarzinom hat einen Anteil von 41 % aller Krebserkrankungen der Speiseröhre [27]. Insgesamt hat das Ösophaguskarzinom mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von ca. einem Viertel der Patienten eine sehr ungünstige Prognose. Dieser Fakt wird auch dadurch verstärkt, dass aufgrund der häufig erst spät ausgeprägten Symptomatik nur knapp jeder 3. Tumor in einem frühen Stadium (UICC-Stadium I oder II) diagnostiziert wird [27]. Die Verteilung ist hierbei für Frauen geringfügig günstiger als für Männer (Abbildung 3-3) [28].

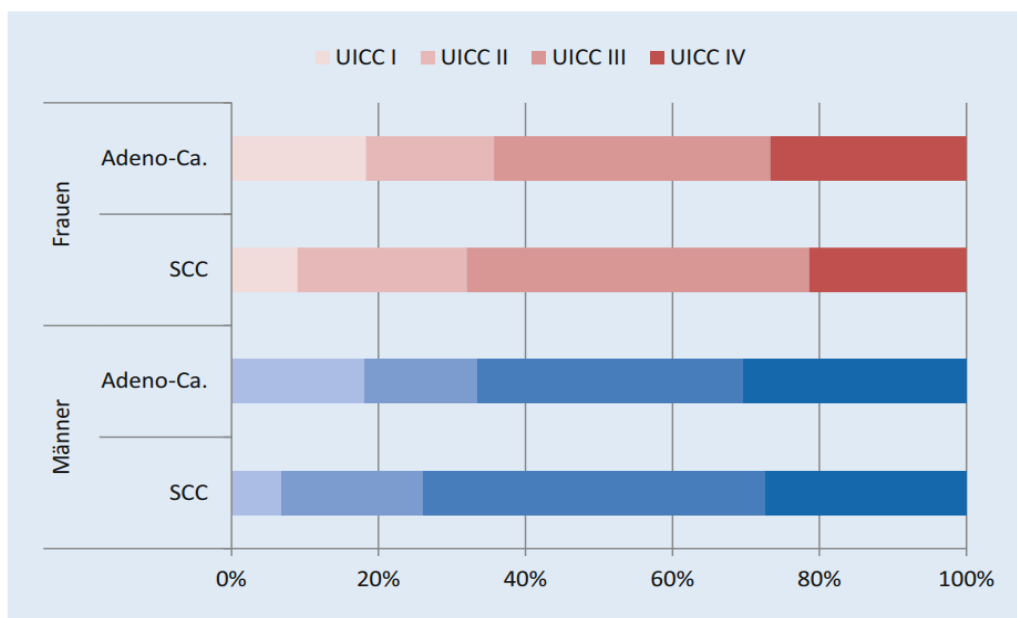


Abbildung 3-3: Verteilung der Tumorstadien für das Ösophaguskarzinom nach Histologie und Geschlecht, Deutschland 2012 – 2016

Adeno-Ca.: Adenokarzinom; SCC: Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma); UICC: Union for International Cancer Control.

Quelle: Entnommen aus [28]

Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus weist dabei im Vergleich zum Adenokarzinom der Speiseröhre ein noch niedrigeres relatives 5-Jahres-Überleben auf (Abbildung 3-4). Der Effekt zeigt sich besonders deutlich in früheren Tumorstadien und ist über alle Stadien hinweg gemittelt mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate für das Adenokarzinom von ca. 29 % und für das Plattenepithelkarzinom von ca. 17 % zu quantifizieren [28].

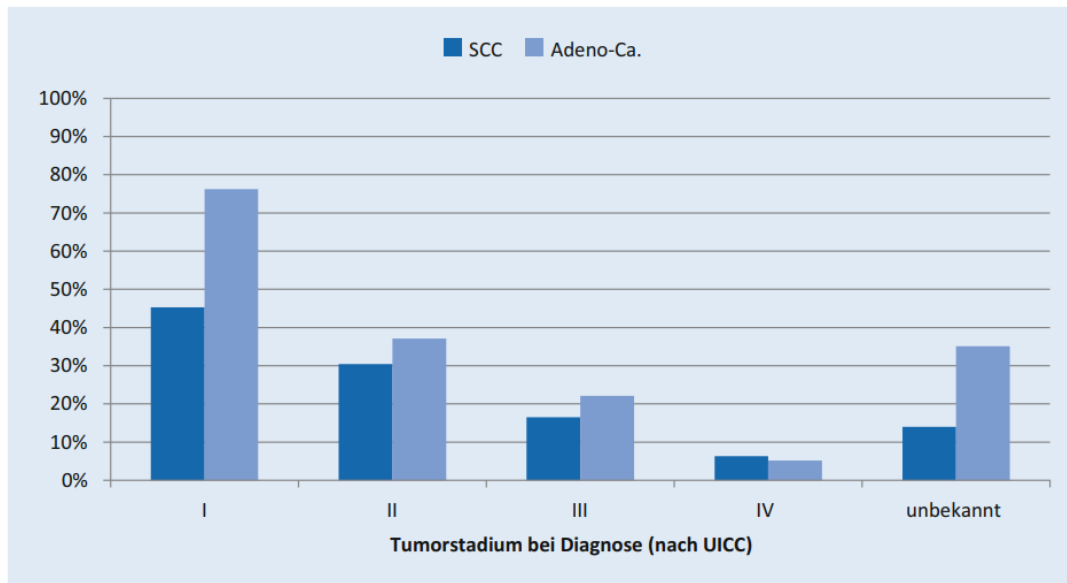


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Speiseröhrenkarzinomen nach Histologie und Tumorstadium bei Diagnose (Deutschland, Periode 2011 – 2015)

Adeno-Ca.: Adenokarzinom; SCC: Plattenepithelkarzinom (Squamous Cell Carcinoma); UICC: Union for International Cancer Control.

Quelle: Entnommen aus [28]

Diese Differenz in der Prognose verdeutlicht die Herausforderungen, die mit der Behandlung und dem Management des Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verbunden sind, und unterstreicht die Notwendigkeit für gezielte therapeutische Ansätze in dieser Patientengruppe. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Toripalimab befinden sich in einer Palliativsituation; eine Aussicht auf Heilung der Erkrankung besteht in diesen Tumorstadien nicht mehr. Ziel ist in diesem Fall die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität und Reduzierung therapieassoziierter Nebenwirkungen [9].

Therapieempfehlungen und therapeutischer Bedarf

Bis zur ersten Zulassung eines ICI für diese Indikation bestand die Therapie im Anwendungsgebiet ausschließlich aus Chemotherapien, beispielsweise aus einer Kombination der Wirkstoffe Cisplatin und 5-Fluorouracil oder Paclitaxel. Im Jahr 2020 erhielt Nivolumab die Zulassung, zunächst in der Zweitlinientherapie, zur Behandlung des inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger Kombinationstherapie mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (basierend auf der Studie ATTRACTION-3) [29, 30]. Darauf folgte in den Jahren danach die Zulassungen und Empfehlungen für sowohl Nivolumab (in Kombination mit Chemotherapie oder in Kombination mit dem ICI Ipilimumab, basierend auf der Studie CheckMate-648) [31–33] als auch Pembrolizumab (in Kombination mit Chemotherapie, basierend auf der Studie KEYNOTE-590) [34–36] in der Erstlinie. In den Zulassungsstudien konnten signifikante Vorteile im Gesamtüberleben nachgewiesen werden [37–40].

Auf Basis der Ergebnisse der RATIONALE-306-Studie erfolgte zuletzt für Tislelizumab in der EU die Zulassung zum Einsatz in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Karzinom, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen [41, 42].

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Aufgrund der von Dysphagie und Schmerzen beim Schluckakt geprägten und über eine große Bandbreite an Begleitsymptomen, von Inappetenz bis Übelkeit und Erbrechen, verminderter Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust, bis über tumorassoziierte Schmerzen, gastrointestinale Blutungen und Anämie reichenden Symptomatik, besteht bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ein ausgeprägter physischer Leidensdruck [3]. Patienten erfahren nicht zuletzt durch die schlechte Prognose und Überlebensrate ihrer Erkrankung eine enorme mentale Belastung. In der palliativen Situation haben daher die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression und der Erhalt der Lebensqualität Priorität in der Therapie und sind explizites Ziel der deutschen Leitlinie [3, 9].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Toripalimab

Trotz Fortschritten durch erste Immuntherapien ist die Zahl der verfügbaren, oft durch Biomarker wie PD-L1 eingeschränkten, Erstlinienbehandlungsoptionen des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bislang limitiert [3, 9].

Angesichts der Schwere der Erkrankung besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die das Therapiespektrum erweitern und die Prognose sowie Lebensqualität der Patienten maßgeblich verbessern können.

Toripalimab ist zugelassen in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Toripalimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G4 (IgG4), der spezifisch an den Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1)-Rezeptor auf T-Lymphozyten bindet. Diese Bindung blockiert die Interaktion von PD-1 mit seinen Liganden PD-L1 und Programmed Death-Ligand 2 (PD-L2), welche häufig von Tumorzellen exprimiert werden. Durch die Bindung des Antikörpers an PD-1 und die daraus resultierende Blockade der Interaktion von PD-1 mit seinen Liganden werden die inhibierenden Immunregulatoren blockiert und im Effekt damit die PD-1-vermittelte Immunevasion aufgehoben, was die antitumorale T-Zell-Antwort reaktiviert bzw. verstärkt [43].

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 reaktivieren.

Im Vergleich zu anderen PD-1-Inhibitoren, wie Nivolumab oder Pembrolizumab, erlaubt die molekular unterschiedliche Bindungsstelle von Toripalimab an PD-1 eine verbesserte PD-1-Blockade. Toripalimab bindet über die schwere Kette des Antikörpers an eine spezifische Region des PD-1-Rezeptors, die sogenannte FG-Schleife. Im Gegensatz dazu binden Nivolumab und Pembrolizumab an andere Epitope auf dem PD-1-Molekül. Die strukturelle Besonderheit von Toripalimab geht mit einer signifikant erhöhten Bindungsaffinität einher – so wird Toripalimab eine bis zu 12-fach höhere Bindungsaffinität zu PD-1 im Vergleich zu Pembrolizumab attestiert [44]. Diese spezifischere Bindung von Toripalimab an die FG-Schleife führt zu einer potenziell stärkeren Hemmung der PD-1-Signalübertragung und damit zu einer potenziell besseren Immunantwort gegen Tumorzellen [43–47].

Eine möglicherweise potentere Blockade des PD-1-Signalwegs durch die spezifische Bindung und/oder Internalisierung könnte dazu führen, dass die Anti-Tumor-Immunantwort auch dann effektiv reaktiviert wird, wenn nur wenige PD-L1-Moleküle auf den Tumorzellen vorhanden sind. Diese Hypothese bedarf weiterer Bestätigung durch vergleichende Studien, bietet aber einen plausiblen Erklärungsansatz für die klinischen Beobachtungen, dass der PD-L1-Status für die Wirksamkeit von Toripalimab beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus weniger prädiktiv zu sein scheint als bei anderen PD-1-Inhibitoren. Hierbei konnte für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben unabhängig vom PD-L1-Status nachgewiesen werden [44].

Diese potenziellen molekularen Unterschiede könnten eine Erklärung für die beobachtete klinische Aktivität von Toripalimab bieten, insbesondere für die robuste Wirksamkeit, die in der zulassungsrelevanten Phase III-Studie JUPITER-06 für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gezeigt werden konnte [48, 49].

Bei der Studie JUPITER-06 handelt es sich um eine randomisierte (1:1), doppelt-verblindete, 2-armige, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Studie untersuchte Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo mit Cisplatin und Paclitaxel bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die zuvor keine systemische Chemotherapie erhalten haben. Hierzu wurde u. a. das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und das Ansprechen, also die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR), die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR), und die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) erhoben, sowie der European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 (EORTC QLC - C30), der EORTC QLQ - Oesophageal Cancer Module 18 (OES18) und die unerwünschten Ereignisse (UE) [48–50].

Die Studie JUPITER-06 zeigte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus klinisch bedeutende Ergebnisse. Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS (HR = 0,58 [95 %-KI: 0,46; 0,74], $p < 0,0001$) sowie zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 6 Monate (17,0 vs. 11,0 Monate), ebenfalls mit einer HR von 0,58 ([95 %-KI: 0,43; 0,78], $p = 0,0004$).

Dies spiegelte sich auch in den Verbesserungen der 1-Jahres-Überlebensraten wider, mit 27,8 % vs. 6,1 % für das PFS und 66,0 % vs. 43,7 % für das Gesamtüberleben [48].

Die Ergebnisse der Studie JUPITER-06 sind von hoher klinischer Relevanz und etablieren Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel als einen neuen und wichtigen Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

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.

Für erwachsene Patienten mit einem inoperablen, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Erstlinienbehandlung sind keine bundesweiten epidemiologischen Daten verfügbar. Als Datengrundlage wurden daher die Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für die Gesamtheit der Ösophaguskarzinome, (International Classification of Disease 10th Edition [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, ICD-10] C15: bösartige Neubildungen der Speiseröhre), herangezogen. Hauptquelle zur Beschreibung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Ösophaguskarzinoms in Deutschland waren der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ [27], der gemeinsam vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) herausgegeben wird, sowie die Datenbank des Zentrums fürs Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI mit den aktuellen epidemiologischen Daten [51].

Zur Abschätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet wurden in Abschnitt 3.2.4 weitere Quellen herangezogen.

Prävalenz des Ösophaguskarzinom in Deutschland

Die 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms lag gemäß ZfKD-Datenabfrage im Jahr 2019 bei insgesamt 12.888 Fällen (3.009 Frauen und 9.879 Männer). Für die 1-Jahres-Prävalenz betrug die Fallzahl im selben Jahr 4.714 (994 Frauen und 3.720 Männer). Die rohen Raten für den Zeitraum von 2012 bis 2019 zeigen, dass die Krankheitslast bei Männern durchweg 3- bis 4-mal höher lag als bei Frauen. In diesem Zeitraum zeigten die 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzraten unterschiedliche Entwicklungen: Während die 1-Jahres-Prävalenzraten ohne klaren Trend schwankten – bei Frauen um 2,5 und bei Männern um 9,5 pro

100.000 Einwohner – stiegen die 5-Jahres-Prävalenzraten bei beiden Geschlechtern an. Hierbei erhöhte sich die Rate bei Frauen von 6,0 auf 7,1 und bei Männern von 22,5 auf 24,1 pro 100.000 Einwohner [51].

In Tabelle 3-3 sind die rohen Raten sowie die absoluten Fallzahlen der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb des 1- bzw. 5-jährigen Zeitintervalls zuvor an einem bösartigen Tumor des Ösophagus erkrankt sind. Auf Grundlage der durchschnittlichen Wachstumsraten von 2012 bis 2019 wurde für das Jahr 2025 eine 5-Jahres-Prävalenz von insgesamt 13.129 Fällen prognostiziert; Dies entspricht einer rohen Rate von 15,7 pro 100.000 Einwohnern. Für die 1-Jahres-Prävalenz werden im selben Jahr 4.730 Fälle und eine Rate von 5,7 pro 100.000 Einwohner erwartet. Diese Daten zeigen einen leichten Anstieg der Fallzahlen sowohl bei der 1- als auch bei der 5-Jahres-Prävalenz.

Tabelle 3-3: 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15)

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2025 ^a
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner									
Frauen	6,0	6,3	6,5	7,0	7,2	7,2	7,3	7,1	7,3
Männer	22,5	23,0	24,5	24,9	25,7	25,7	25,1	24,1	24,3
Gesamt	14,1	14,5	15,4	15,8	16,3	16,3	16,1	15,5	15,7
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen									
Frauen	2.477	2.608	2.708	2.898	3.002	3.006	3.090	3.009	3.094
Männer	8.846	9.092	9.763	10.099	10.469	10.515	10.302	9.879	10.036
Gesamt	11.323	11.700	12.471	12.997	13.471	13.521	13.392	12.888	13.129
1-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner									
Frauen	2,5	2,4	2,5	2,9	2,6	2,5	2,8	2,4	2,4
Männer	9,1	9,5	10,5	9,8	10,0	9,3	9,2	9,1	9,1
Gesamt	5,7	5,9	6,4	6,3	6,3	5,9	6,0	5,7	5,7
1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen									
Frauen	1.016	1.006	1.028	1.190	1.107	1.060	1.166	994	991
Männer	3.590	3.777	4.202	3.960	4.070	3.816	3.777	3.720	3.739
Gesamt	4.606	4.783	5.230	5.150	5.177	4.876	4.943	4.714	4.730
a: Fortführung der Patientenzahl gemäß Wachstumsrate [52]. ICD-10: International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision). Quelle: [51]									

Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland

Das Ösophaguskarzinom zählt in Deutschland zu den seltenen Krebserkrankungen. Für das Jahr 2022 meldete das ZfKD insgesamt 7.518 Neuerkrankungen (1.782 Frauen, 5.736 Männer), was einer rohen Inzidenzrate von 9,0 pro 100.000 Einwohnern entspricht (Frauen: 4,2; Männer: 13,9) [51]. Trotz dieser vergleichsweise geringen Fallzahlen ist die Erkrankung für einen relevanten Anteil der Krebstodesfälle verantwortlich: Laut RKI verursacht sie 3,6 % aller Krebstodesfälle bei Männern und 1,3 % bei Frauen [27].

Zwischen 1999 und 2022 stiegen die absoluten Fallzahlen des Ösopharynxkarzinoms in Deutschland von insgesamt 5.174 auf 7.518 Fälle pro Jahr an (Abbildung 3-5) [51]. Dabei ist die Inzidenzrate bei Männern über den gesamten Zeitraum etwa 3- bis 4-mal so hoch wie die der Frauen (Abbildung 3-5).

Für das Jahr 2025 lässt sich für das Ösophaguskarzinom eine Gesamtinzidenz von 7.914 Neuerkrankungen in Deutschland prognostizieren. Diese Zahl ergibt sich, wenn man die in der Analyse ermittelte jährliche Wachstumsrate von 0,63 % auf die jüngsten, für das Jahr 2021 publizierten Fallzahlen von etwa 7.300 Neuerkrankungen anwendet und diese über 4 Jahre fortschreibt. Die Grundlage dieser Prognose ist eine Berechnung, die auf den Inzidenzdaten des ZfKD für die Jahre 2016 bis 2021 basiert und eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 0,63 % ergibt. Eine auf dieser Rate basierende Extrapolation der Fallzahlen bis zum Jahr 2025 ergibt eine Fallzahl von 7.914 und deutet auf eine leichte, aber kontinuierliche Steigerung der Gesamtinzidenz hin.

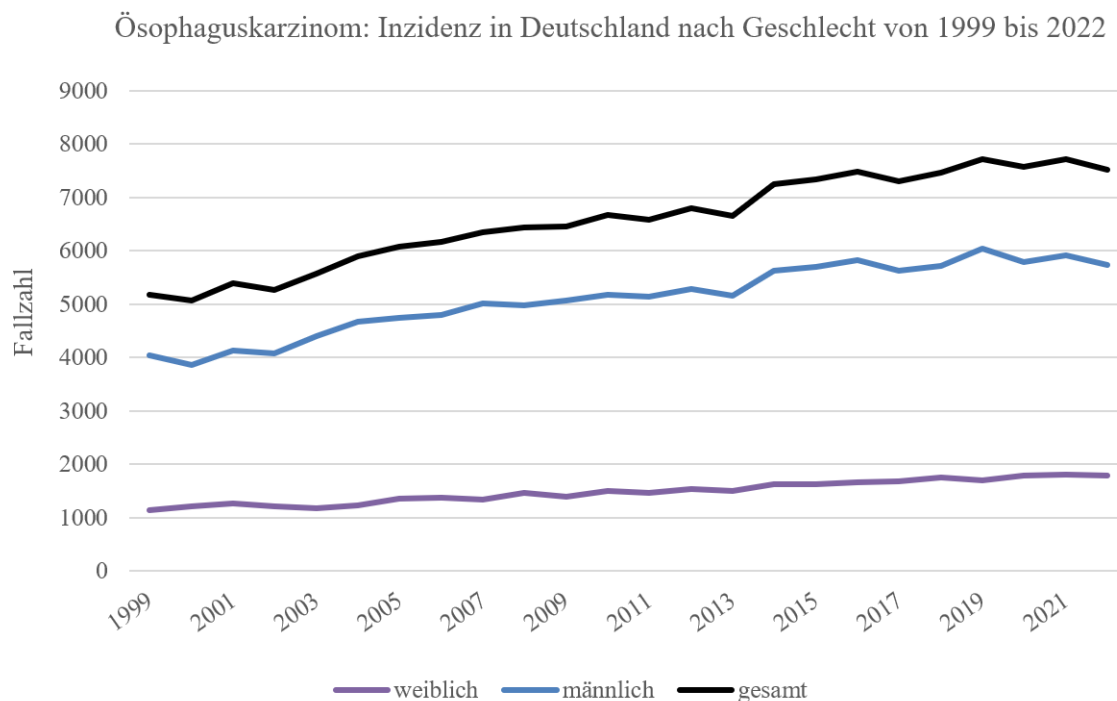


Abbildung 3-5: Inzidenz nach Jahren und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose Speiseröhre, Ösophagus (C15), Jahre: 1999 – 2022

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [51]

Die Altersverteilung des Ösophaguskarzinom zeigt, dass die Erkrankung vor allem im Erwachsenenalter vorkommt. Der Anteil von Kindern und Jugendlichen (0- bis 19-Jährige) ist mit weniger als 5 gemeldeten Fällen seit 1999 verschwindend gering. Daher können bei Abschätzungen zu Patientenzahlen die Angaben der Gesamtbevölkerung praktisch denen der erwachsenen Bevölkerung gleichgesetzt werden (Abbildung 3-6).

Die Inzidenz steigt mit dem Alter an, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind als Frauen. Während Männer zwischen 65 und 69 Jahren die Hauptrisikogruppe darstellen, steigt das Risiko bei Frauen insbesondere zwischen 60 und 80 Jahren stark an (Abbildung 3-6). Im Jahr 2020 lag das mittlere Alter bei Erstdiagnose für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren. Damit erkrankten Männer im Mittel 4 Jahre früher als Frauen [27]. Insgesamt handelt es sich beim Ösophaguskarzinom um eine Erkrankung, die vornehmlich in der älteren Bevölkerung diagnostiziert wird.

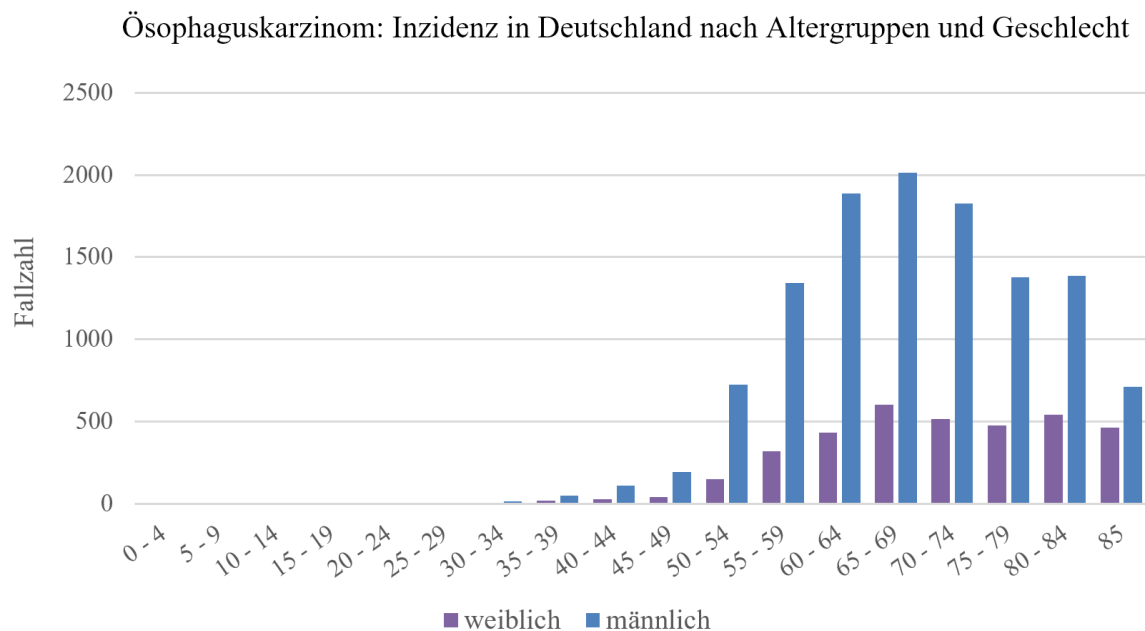


Abbildung 3-6: Inzidenz nach Altersgruppen und Geschlecht, Fallzahlen in Deutschland mit Diagnose Speiseröhre, Ösophagus (C15), Jahre: 2021 – 2022

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [51]

Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland 2019/2020“ des RKI und das ZfKD geben eine Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Krebserkrankungen der Speiseröhre (Ösophagus, C15) für das Jahr 2019 – 2021 an (Tabelle 3-4) [27, 51].

Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Krebserkrankungen der Speiseröhre (Ösophagus, C15) für das Jahr 2021 – 2023 in Deutschland

	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen						
Neuerkrankungen	1.830	5.910	1.870	5.960	1.780	5.820
rohe Neuerkrankungsrate ¹	4,3	14,4	4,4	14,5	4,2	14,2
standardisierte Neuerkrankungsrate ^{1,2}	2,3	9,2	2,3	9,2	2,2	8,9
	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Mortalität						
Sterbefälle	1.368	4.444	1.388	4.580	1.354	4.530
rohe Sterberate ¹	3,2	10,8	3,3	11,3	3,2	11,0
standardisierte Sterberate ^{1,2}	1,6	6,6	1,6	6,8	1,5	6,7
	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz und Überlebensraten						
Prävalenz	3.200	11.400	4.700	17.000	6.600	23.800
absolute Überlebensrate (2021– 2023) ³	22	23	14	16	-	-
relative Überlebensrate (2021 – 2023) ³	25	27	18	22	-	-
1: je 100.000 Personen 2: altersstandardisiert nach alter Europa-Bevölkerung 3: in Prozent Quelle: [53]						

Unsicherheit der Schätzung

Die Schätzung der zukünftigen Inzidenz für das Jahr 2025 basiert auf einer Fortschreibung der absoluten Fallzahlen. Eine solche Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet, da sie von einer konstanten Fortführung der Trends der letzten Jahre ausgeht. Zukünftige Veränderungen bei relevanten Risikofaktoren, demografische Verschiebungen oder neue Fortschritte in der medizinischen Diagnostik und Prävention können von diesem Modell nicht erfasst werden und die tatsächliche Entwicklung beeinflussen. Die absolute Zahl der prognostizierten Fälle ist zudem von der Genauigkeit der zugrunde liegenden Bevölkerungsvorausberechnung abhängig.

Trotz dieser methodischen Limitierungen stellt die Vorgehensweise jedoch einen realitätsnahen Ansatz dar. Sie beruht auf den verlässlichsten und aktuell verfügbaren Registerdaten und liefert ein fundiertes Basisszenario für die kurz- bis mittelfristige Entwicklung. Die folgende Herleitung der Zielpopulation basiert auf den prognostizierten Inzidenzfallzahlen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 (LOQTORZI®)		
Gesamtpopulation Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie	2.909	2.599
Teilpopulation B1 Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 in der Erstlinientherapie	1.836	1.640
Teilpopulation B2 Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, in der Erstlinientherapie	1.073	959
CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet sind erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Der G-BA teilt das Anwendungsgebiet in 2 Teilpopulationen auf: Teilpopulation B1 umfasst erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 in der Erstlinientherapie. Teilpopulation B2 umfasst erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, in der Erstlinientherapie.

Zur Berechnung der Größe dieser Population wurden epidemiologische Daten aus Krebsregistern, wie die vom ZfKD berichteten Fallzahlen, und weitere Daten aus wissenschaftlichen Publikationen herangezogen. Ausgehend von der Gesamtanzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinomen wurde die Zielpopulation schrittweise bestimmt, wie in Abbildung 3-7 dargestellt. Hierfür wurden für jeden Schritt die jeweiligen Anteile der Patienten ermittelt, indem relevante epidemiologische Kennzahlen (z. B. Inzidenz, plattenepitheliale Histologie) aus öffentlichen Quellen mit Angaben zu Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten aus publizierten Studien verknüpft wurden.

Da bei diesem Vorgehen verschiedene Ableitungsschritte mit Unsicherheiten behaftet waren, weil beispielsweise belastbare Erhebungen fehlten, wurden zur Abschätzung entsprechende Spannen ausgewiesen. Am Ende der Berechnungen wurde der jeweilige Anteil der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die finale Zielpopulation ermittelt (Tabelle 3-5).

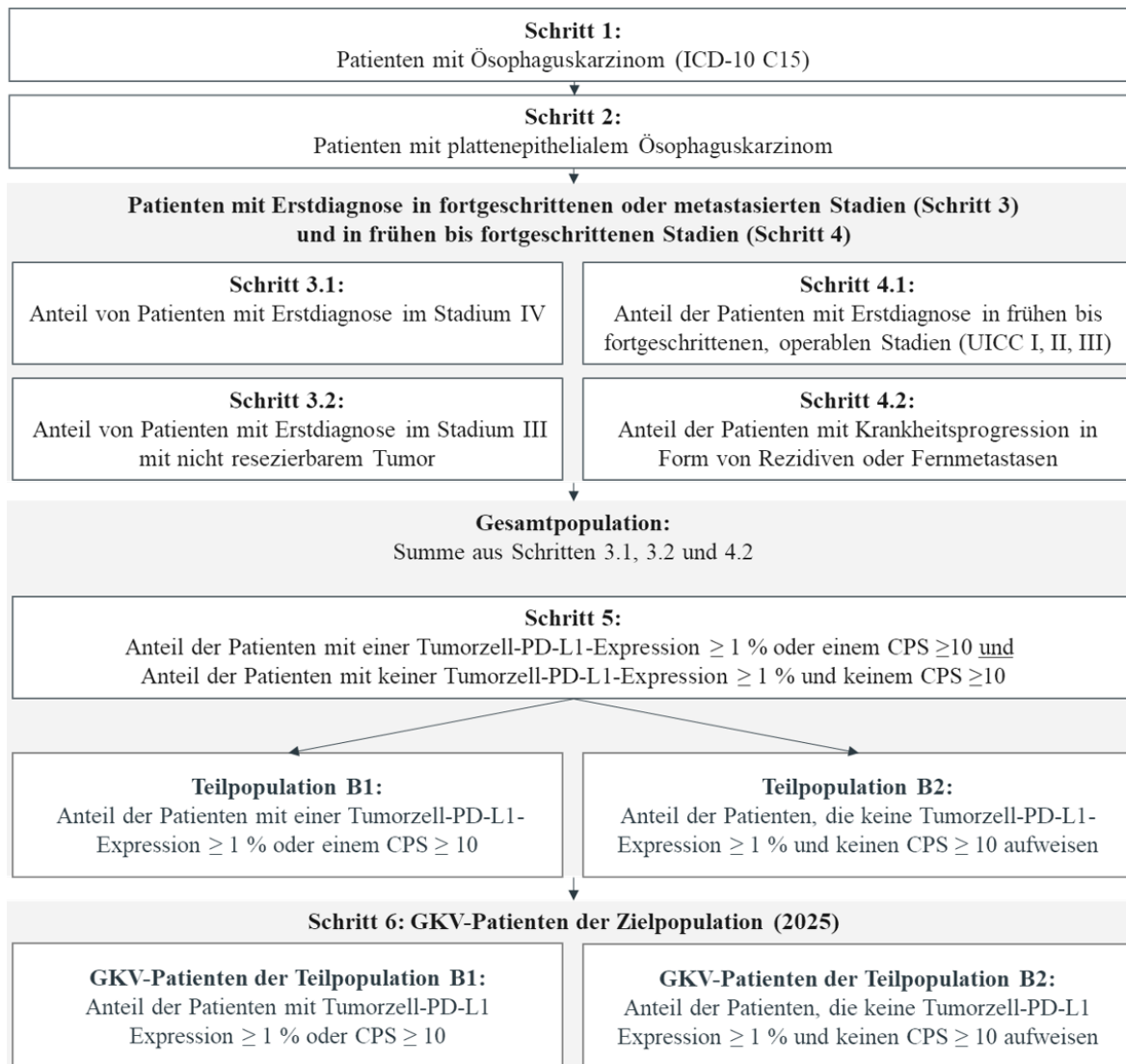


Abbildung 3-7: Herleitung der Zielpopulation

CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); ICD-10: International Classification of Disease 10th Edition (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; UICC: Union for International Cancer Control.

Quelle: Eigene Darstellung

Schritt 1: Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)

Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation war die Anzahl der für Deutschland im Jahr 2025 prognostizierten neuerkrankten Patienten (Inzidenz) mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) von 7.914 Patienten (Tabelle 3-6). Da der Anteil der Erwachsenen bei 100 % lag (siehe Abschnitt 3.2.3), mussten für die Bestimmung der Patientenpopulation keine Altersgruppen spezifisch herausgerechnet werden.

In Summe ergibt sich für das Jahr 2025 eine geschätzte Anzahl von 7.914 Neuerkrankungen des Ösophaguskarzinoms.

Schritt 2: Patienten mit plattenepitheliale Ösophaguskarzinom

Der Anteil der Patienten mit Plattenepithelhistologie am Ösophaguskarzinom wurde anhand der Daten des ZfKD am RKI ermittelt. Als primäre Datengrundlage diente der Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“, da dessen Auswertungen repräsentativ für ganz Deutschland sind und somit auf die Nutzung weiterer Quellen einzelner Landeskrebsregister verzichtet wurde.

Im RKI-Bericht wurde für die Plattenepithelhistologie ein Anteil von 41 % angegeben [27]. Ausgehend von 7.914 inzidenten Patienten mit Ösophaguskarzinom resultiert daraus eine geschätzte Anzahl von 3.245 Patienten mit Plattenepithelhistologie.

Für die Zukunft wird angenommen, dass die Plattenepithelkarzinome einen geringeren Anteil der Ösophaguskarzinome einnehmen werden. Dieser Trend ist auf die Zunahme der Adenokarzinome in den westlichen Industriestaaten zurückzuführen. Dennoch wird davon ausgegangen, dass die absolute Zahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und Plattenepithelhistologie weiterhin zunimmt [27, 54].

Patienten mit Erstdiagnose in fortgeschrittenen oder metastasierten Stadien (Schritt 3) und in frühen bis fortgeschrittenen Stadien (Schritt 4)

Die Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt initial alle Patienten mit einer Erstdiagnose des inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Ein reines Inzidenzmodell würde jedoch die Patienten vernachlässigen, deren Erkrankung aus einem früheren Stadium (UICC-Stadien I bis III) durch Rezidive oder Fernmetastasen fortschreitet. Demzufolge wurden zur Vermeidung einer Unterschätzung der Gesamtpopulation die Anteile dieser progredienten Patientengruppe hinzugerechnet.

Schritt 3.1: Anteil von Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV

Zur Bestimmung des Anteils von Patienten mit Erstdiagnose im Stadium IV wurden die Daten der 8. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz (BOQK) aus dem Jahr 2020 herangezogen [55]. Diese Quelle wurde verwendet, da auf den nachfolgenden Konferenzen der Jahre 2022 und 2024 keine aktuelleren Auswertungen zur Stadienverteilung vorgestellt wurden [56, 57].

Die Analysen der 8. BOQK, die den Zeitraum von 2000 bis 2018 umfassen, schlüsselten für eine Stichprobe von 8.004 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus die klinischen Stadien wie folgt auf: Stadium I (7,1 %), Stadium II (18,0 %), Stadium III (39,3 %) und Stadium IV (35,6 %). Die Anwendung des für Stadium IV ermittelten Anteilswerts von 35,6 % ergab eine Anzahl von 1.155 Patienten, die sich bei Erstdiagnose in einem metastasierten Stadium befinden.

Der Berechnung lag die Annahme zugrunde, dass Tumoren im Stadium IV grundsätzlich nicht operabel sind [3, 9]. Hierbei handelt es sich um eine potenzielle geringfügige Überschätzung, da es vorkommen kann, dass auch Tumoren in Stadium IV als operabel eingestuft werden.

Schritt 3.2: Anteil von Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III mit inoperablem Tumor

Ausgehend von 3.245 Patienten mit plattenepitheliale Ösophaguskarzinom fielen 39,3 % in das Stadium III, was einer Subgruppe von 1.275 Patienten entsprach. Patienten im Stadium III stellen eine heterogene Gruppe bezüglich der Tumorresektabilität dar. Während bei einem Teil der Patienten der Tumor als operabel eingestuft wird, kommt eine Operation für den anderen Teil aufgrund spezifischer Tumor- oder Patientenmerkmale nicht infrage.

Um den Anteil der nicht operablen Fälle zu bestimmen, wurde eine Quelle herangezogen. Laut einer Analyse des Tumorregisters München (TRM) (1998 bis 2014) erhielten von 4.014 Patienten mit Ösophaguskarzinom 27,2 % eine Operation in kurativer Absicht [58]. Aus dem Kehrwert dieser Schätzung ergibt sich für Patienten mit inoperablem Tumor ein Anteil von 72,8 %. Wendet man den abgeleiteten Anteil auf die 1.275 Patienten mit Erstdiagnose in Stadium III an, ergibt sich eine geschätzte Fallzahl von 928 Patienten, deren Tumor als inoperabel gilt.

Eine Limitation der verwendeten Quelle bestand darin, dass sie nur eingeschränkt nach Histologie oder Stadien unterscheidet, weshalb der daraus abgeleitete Anteil mit Unsicherheiten behaftet ist. Unter der Prämisse, dass die meisten Tumoren im Stadium III oder IV nicht operiert werden können, liegt hier wahrscheinlich eine Unterschätzung der Patientenzahl vor. Grund hierfür ist die Vermutung, dass der Anteil inoperabler Tumoren bei Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien höher ist als der aus den Gesamtpopulationen der Quelle abgeleitete Wert.

*Schritt 4.1: Anteil der Patienten mit Erstdiagnose in frühen bis fortgeschrittenen, operablen Stadien (UICC I, II, III)**Patienten mit Erstdiagnose in Stadium I oder II*

Für die Erstdiagnosestadien I und II wurden die Anteilswerte von 7,1 % bzw. 18,0 % herangezogen, die auf der 8. BOQK (2020) basieren. Für beide Stadien ergab sich somit ein kombinierter Anteilswert von 25,1 % [55]. Aus diesem Wert wurde eine Anzahl von 814 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und einer Erstdiagnose in Stadium I oder II abgeleitet.

Patienten mit Erstdiagnose in Stadium III

Für Patienten, deren Erstdiagnose ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im Stadium III ist, leitet die 8. BOQK (2020) einen Anteilswert von 39,3 % ab [55]. Dies entspricht einer Patientenzahl von 1.275, die sich bei ihrer Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen Stadium befinden.

Für die Subgruppe der Patienten mit anschließender Krankheitsprogression wurden nur die Fälle in Stadium III betrachtet, deren Tumoren als operabel gelten. Zur Bestimmung dieses Anteils wurde eine Analyse herangezogen: Das TRM gibt eine Rate von 27,2 % für kurativ intendierte Operationen an [58]. Aus diesem Anteil ließ sich eine Anzahl von 347 Patienten mit operablem Tumor in Stadium III ermitteln.

Der abgeleitete Anteil zur Resezierbarkeit ist mit Unsicherheiten behaftet, da die zugrundeliegende Quelle nur eingeschränkt nach Histologie oder Stadien differenziert. Zusätzlich sind Plattenepithelkarzinome oft schwierig zu operieren, da sie häufig distal im Ösophagus lokalisiert sind [9]. Aufgrund dieser beiden Faktoren ist an dieser Stelle von einer Überschätzung der kalkulierten Patientenzahl auszugehen.

Schritt 4.2: Anteil der Patienten mit Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen

Zur Schätzung der Krankheitsprogression wurde eine Auswertung des TRM für die Jahre 1998 bis 2020 herangezogen. Aus dieser geht hervor, dass 71,1 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom innerhalb von 15 Jahren eine Progression erfahren [59]. Der lange Beobachtungszeitraum von 15 Jahren gilt als geeignet, um möglichst alle Progressionsereignisse zu erfassen, da die Erkrankung durch einen raschen und aggressiven Verlauf mit kurzer Überlebenszeit gekennzeichnet ist. Die Anwendung des Progressionsanteils von 71,1 % auf die zuvor definierten Patientengruppen umfasste 164 Patienten im Stadium I und 415 Patienten im Stadium II. Für das Stadium III wurde eine Anzahl von 247 Patienten errechnet. In Summe ergab sich eine Anzahl von 826 Patienten, die von einem frühen oder lokal fortgeschrittenen, operablen Stadium in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium übergehen.

Die Nutzung dieses Schätzwertes unterliegt mehreren Limitationen. Die Übertragung der historischen Daten auf das aktuelle Jahr 2025 kann zu einer Überschätzung führen, da sich die Therapielandschaft verändert hat. Ebenso ist der Wert von 71,1 % unspezifisch, da er weder nach Histologie noch nach Art des Progressionsereignisses differenziert. Andererseits weisen die Autoren der TRM-Analyse selbst auf eine mögliche Unterschätzung durch Untererfassung der Progressionsfälle hin.

Obwohl die ermittelte Patientenzahl folglich mit Unsicherheiten behaftet ist, stellt sie aufgrund fehlender spezifischerer, öffentlich verfügbarer Angaben die bestmögliche Annäherung dar.

Patienten – Gesamtpopulation und Aufteilung gemäß G-BA

Zunächst wurde die Gesamtpopulation bestimmt, die für eine Behandlung mit Toripalimab infrage kommt. Das zugelassene Anwendungsgebiet umfasste hierbei 2 Patientengruppen: 1. Patienten mit einer Erstdiagnose in einem inoperablen, fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium und 2. solche, die nach einer Diagnose in einem frühen, operablen Stadium durch ein Rezidiv oder Metastasen in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren. Zur Abbildung dieser Gesamtpopulation wurde die Summe aus den Berechnungen der Schritte 3.1, 3.2 und 4.2 gebildet. Hieraus leitet sich eine Anzahl von 2.909 Patienten ab, welche die Grundlage für alle weiteren Differenzierungen darstellt.

Für die weiteren Schritte ist diese Gesamtpopulation nun gemäß den Vorgaben des G-BA anhand der PD-L1-Expression aufzuteilen. Der G-BA definiert für die Erstlinienbehandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus die folgenden 2 Teilpopulationen [60]:

- Teilpopulation B1: Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 in der Erstlinientherapie.
- Teilpopulation B2: Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, in der Erstlinientherapie.

Entsprechend dieser Vorgabe wurde im nachfolgenden Schritt der Anteil der Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 innerhalb der zuvor ermittelten Gesamtpopulation bestimmt.

Schritt 5: Anteil der Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder CPS ≥ 10 und Anteil der Patienten mit keiner Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinem CPS ≥ 10

Teilpopulation B1: Anteil der Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10

Die Größe der Teilpopulation B1 konnte mithilfe von Werten aus der Phase III-Studie JUPITER-06 bestimmt werden [49]. Die Patientendaten dieser Studie ergeben einen Wert von 63,1 % als Anteil von Patienten mit einem TPS $\geq 1\%$ oder CPS ≥ 10 . Die Anwendung dieses Anteils auf die Grundgesamtheit ergibt für die Teilpopulation B1 eine Patientenzahl von 1.836.

Teilpopulation B2: Anteil der Patienten, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen

Die Größe der Teilpopulation B2 wurde ebenso mithilfe von Werten aus der Phase III-Studie JUPITER-06 berechnet [49]. Die Patientendaten dieser Studie zeigen einen Anteil von 36,9 % für Patienten mit einem TPS $< 1\%$ und einem CPS < 10 . Aus diesem Anteilswert leitet sich eine Patientenzahl von 1.073 ab.

Schritt 6: GKV-Patienten der Zielpopulation (2025)

Im letzten Schritt wurde für die ermittelte Gesamtpopulation sowie für die beiden Teilpopulationen B1 und B2 der jeweilige Anteil der GKV berechnet. Basierend auf den Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung für März 2025 berichtet der GKV-Spitzenverband einen Anteil der Personen in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 89,35 % [61].

Unter Berücksichtigung dieses prozentualen Anteils ergeben sich die folgenden GKV-Patientenzahlen für das Anwendungsgebiet des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus:

Für die Gesamtpopulation ergeben sich 2.599 GKV-Patienten.

- Teilpopulation B1: 1.640 GKV-Patienten
- Teilpopulation B2: 959 GKV-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 Abschätzung der zukünftigen Entwicklung der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms erfolgte eine Vorausberechnung, die auf den publizierten Daten des ZfKD beruht [51]. Anhand der Daten, die für die letzten 5 Jahre vorlagen (Inzidenzintervall: 2016 bis 2021), wurde die durchschnittliche Wachstumsrate mit nachstehender Formel berechnet:

$$\text{Durchschnittliche Wachstumsrate [\%]} = \left(\sqrt[5]{\frac{\text{Fallzahl Intervall}_{\text{Ende}}}{\text{Fallzahl Intervall}_{\text{Beginn}}}} - 1 \right) * 100$$

Hieraus resultiert für die Inzidenz eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von 0,63 %. Durch Anwendung dieser Rate konnten die Fallzahlen, ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres, bis zum Jahr 2030 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-6). Die Prognose zeigt für die kommenden 5 Jahre eine leichte Steigerung der Gesamtinzidenz.

Zur Prognose der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre dienten die Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz als Grundlage, wobei die Methodik analog zur Herleitung der Zielpopulation verwendet wurde. Konkret dienten die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz als Ausgangswert (Schritt 1). Damit wurde der GKV-Anteil der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2030 entsprechend ermittelt (Tabelle 3-6). Analog wurde für den GKV-Anteil ein leichter Anstieg der Patientenzahlen in den kommenden 5 Jahren prognostiziert. Da die Berechnung der Prognose auf Annahmen der Herleitung für die Zielpopulation für das Jahr 2025 basierte, ist die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet. Zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben können Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten beitragen. Den Anteil der GKV-Versicherten bezogen auf die Gesamtbevölkerung können zukünftige Veränderungen im Bevölkerungsstand sowie bei den Mitgliedern der GKV beeinflussen. Von den in Tabelle 3-6 prognostizierten Fallzahlen könnten sich dementsprechend Abweichungen des GKV-Anteils der Zielpopulation ergeben.

Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030

	2025 ^a	2026 ^b	2027 ^b	2028 ^b	2029 ^b	2030 ^b
Geschätzte Fallzahl Ösophaguskarzinom	7.914	7.964	8.014	8.065	8.116	8.167
Geschätzte Zahl Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	3.245	3.265	3.286	3.307	3.328	3.348
Zielpopulation	2.909	2.927	2.946	2.965	2.984	3.003
GKV-Zielpopulation^c	2.599	2.615	2.632	2.649	2.666	2.683

a: Berechnung gemäß Abschnitt 3.2.4.
b: Fortführung der Patientenanzahl gemäß Wachstumsrate der Bevölkerung 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: [52]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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 ^a
Toripalimab (LOQTORZI®)	Gesamtpopulation Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie	Zusatznutzen nicht belegt	2.599
	Teilpopulation B1 Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 in der Erstlinientherapie	Zusatznutzen nicht belegt	1.640
	Teilpopulation B2 Erwachsene Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem, nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen, in der Erstlinientherapie.	Zusatznutzen nicht belegt	959
<p>a: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.</p> <p>CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.</p> <p>Quelle: [52]</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da die in der Zulassungsstudie JUPITER-06 eingesetzte Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel nicht zu den anerkannten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet zählt und keine weitere für die Nutzenbewertung relevante, klinische Studie identifiziert wurde, kann für Toripalimab in Kombination mit der Standardchemotherapie (Cisplatin und Paclitaxel) kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden und eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise entfällt (siehe Modul 4.4).

Obwohl die Studie JUPITER-06 aufgrund der vom G-BA definierten Vergleichstherapie nicht formal berücksichtigt werden kann, liefern ihre Ergebnisse wichtige Hinweise auf das Potenzial von Toripalimab zur Verbesserung der Versorgungssituation und zur Schließung bestehender therapeutischer Lücken. 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 [62]. Auf Basis der Ergebnisse der Studie JUPITER-06 wurde Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem Score von 4 bewertet, was einen sehr hohen klinischen Nutzen im nicht kurativen Setting bedeutet [63]. Für Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom bietet die Therapie mit Toripalimab einen klaren Zugewinn an Lebenszeit, ohne zusätzliche Belastung durch neue oder verstärkte Symptome. Die Behandlung ermöglicht eine wirksame Kontrolle des Tumorwachstums und eine Verzögerung der Krankheitsprogression, wodurch Patienten ihre Lebensqualität, Selbstständigkeit und sozialen Alltag trotz intensiver Therapie weitgehend erhalten können. Ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement stellt sicher, dass mögliche Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Da der Therapieeffekt unabhängig von der PD-L1-Expression nachgewiesen wurde, profitieren nun erstmals auch Patienten mit TPS < 1 und CPS < 10 von einer Erstlinien-Checkpoint-Inhibition.

Die Aufnahme von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel in der kürzlich aktualisierten Onkopedia-Leitlinie (Oktober 2025) [62] als zugelassene Erstlinienoption für das metastasierte Plattenepithelkarzinom – unabhängig von der PD-L1-Expression – unterstreicht damit die hohe klinische Relevanz und den Stellenwert von Toripalimab in der Versorgung.

Insgesamt eröffnet Toripalimab eine neue Perspektive in einer bislang stark limitierten Therapielandschaft und trägt zu einem therapeutisch bedeutsamen Nutzen bei.

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 Ösophaguskarzinom wurden europäischen und internationalen Leitlinien entnommen, die über eine freie Internetsuche identifiziert wurden. Die Suche wurde im Mai 2025 durchgeführt. 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. Konkrete Angaben zur Prävalenz in Deutschland liegen lediglich für die übergeordnete Kategorie der Krebserkrankungen der Speiseröhre (ICD-10 C15) vor und basieren auf einer Datenbankabfrage beim ZfKD [51]. Die Angaben zu rohen Inzidenz- und Prävalenzraten sowie zu absoluten Fallzahlen des

Nasopharynxkarzinoms (ICD-10 C15) stützen sich ebenfalls auf Daten des ZfKD [51]. Ausgehend von den dort berichteten Informationen wurde die Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 abgeleitet. Zur Charakterisierung der Zielpopulation wurde zudem die Fachinformation zu LOQTORZI[®] 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. Wang Y, Mukkamalla SKR, Singh R, Lyons S. *Esophageal Cancer*. [Updated 2024 Aug 17]; In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [online]. 2024 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459267/>.
2. Böhme F, Racz K, Sebesta C. *Das Ösophaguskarzinom*. [Esophageal Cancer]. Wien Med Wochenschr. 2023; 173 (9-10): 209–15. <https://doi.org/10.1007/s10354-022-00972-9>.
3. 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>.
4. Knipe H, Silverstone L, Vangala T. *Esophagus* [online]. 2025 [Zugriff: 26.05.2025]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/27314>.
5. Wang Y, Zhu L, Xia W, Wang F. *Anatomy of lymphatic drainage of the esophagus and lymph node metastasis of thoracic esophageal cancer*. Cancer Manag Res. 2018; 10 : 6295–303. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S182436>.
6. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2022; 33 (10): 992–1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>.
7. Wu S-G, Zhang W-W, He Z-Y, et al. *Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study*. Cancer Manag Res. 2017; 9 : 781–8. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S150350>.
8. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. *Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries*. World J Gastroenterol. 2015; 21 (26): 7933–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.7933>.

9. 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/>.
10. Wheeler JB, Reed CE. *Epidemiology of esophageal cancer*. Surg Clin North Am. 2012; 92 (5): 1077–87. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.07.008>.
11. Inoue-Choi M, Ramirez Y, O'Connell C, et al. *Hot beverage intake and oesophageal cancer in the UK Biobank: prospective cohort study*. Br J Cancer. 2025; 132 (7): 652–9. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-02953-2>.
12. Chaber-Ciopinska A, Kiprian D, Kawecki A, Kaminski MF. *Surveillance of patients at high-risk of squamous cell esophageal cancer*. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30 (6): 893–900. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.003>.
13. Torres-Aguilera M, Remes Troche JM. *Achalasia and esophageal cancer: risks and links*. Clin Exp Gastroenterol. 2018; 11 : 309–16. <https://doi.org/10.2147/CEG.S141642>.
14. Murtough S, Babu D, Webb CM, et al. *Investigating iRHOM2-Associated Transcriptional Changes in Tylosis With Esophageal Cancer*. Gastro Hep Adv. 2024; 3 (3): 385–95. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.12.007>.
15. Deng J, Chen H, Zhou D, et al. *Comparative genomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma between Asian and Caucasian patient populations*. Nat Commun. 2017; 8 (1): 1533. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01730-x>.
16. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma*. Nature. 2017; 541 (7636): 169–75. <https://doi.org/10.1038/nature20805>.
17. Harris C, Croce B, Munkholm-Larsen S. *Esophageal cancer*. Ann Cardiothorac Surg. 2017; 6 (2): 190. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.03.01>.
18. Pal P, Singh AP, Kanuri ND, Banerjee R. *Electronic chromo-endoscopy: technical details and a clinical perspective*. Transl Gastroenterol Hepatol. 2022; 7 : 6. <https://doi.org/10.21037/tgh-19-373>.
19. Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y. *Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma*. J Thorac Dis. 2018; 10 (11): 6066–76. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.57>.
20. Gouw DJJM de, Klarenbeek BR, Driessen M, et al. *Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis*. J Thorac Oncol. 2019; 14 (7): 1156–71. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.004>.
21. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)* [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>.
22. Marletta S, Fusco N, Munari E, et al. *Atlas of PD-L1 for Pathologists: Indications, Scores, Diagnostic Platforms and Reporting Systems*. J Pers Med. 2022. <https://doi.org/10.3390/jpm12071073>.

23. 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>.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Ausgabe* [online]. 2023 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
28. Kraywinkel K, Buttman-Schweiger N. *Epidemiologie bösartiger Tumoren der Speiseröhre in Deutschland unter Berücksichtigung der histologischen Typen*. *Onkologie*. 2020; 26 (4): 311–6. <https://doi.org/10.1007/s00761-020-00735-4>.
29. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 20.11.2020 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)4299(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „OPDIVO - Nivolumab“; C(2020)8311 (final)* [online]. 2020 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149924/dec_149924_de.pdf.
30. Europäische Kommission. *OPDIVO: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS* [online]. 2020 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149924/anx_149924_de.pdf.
31. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 1.4.2022 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)4299(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „OPDIVO - Nivolumab“; C(2022)2214 (final)* [online]. 2022 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155369/dec_155369_de.pdf.

32. Europäische Kommission. *OPDIVO: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS* [online]. 2022 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155369/anx_155369_de.pdf.
33. European Medicines Agency. *OPDIVO: Assessment report* [online]. 2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
34. Europäische Kommission. *KEYTRUDA: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS* [online]. 2021 [Zugriff: 17.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152172/anx_152172_de.pdf.
35. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 24.6.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)5144(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „KEYTRUDA - Pembrolizumab“; C(2021)4817 (final)* [online]. 2021 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152172/dec_152172_de.pdf.
36. European Medicines Agency. *KEYTRUDA: Assessment Report* [online]. 2021 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0097-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
37. Sun J-M, Shen L, Shah MA, et al. *Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet. 2021; 398 (10302): 759–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4).
38. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. *Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma*. N Engl J Med. 2022; 386 (5): 449–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380>.
39. Kato K, Doki Y, Chau I, et al. *Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial*. Cancer Med. 2024; 13 (9): e7235. <https://doi.org/10.1002/cam4.7235>.
40. Anonymus. *Correction to "Nivolumab Plus Chemotherapy or Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (CheckMate 648): 29-Month Follow-Up From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial"*. Cancer Med. 2025; 14 (3): e70652. <https://doi.org/10.1002/cam4.70652>.
41. Europäische Kommission. *TEVIMBRA: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS* [online]. 2024 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241125164507/anx_164507_de.pdf.

42. Europäische Kommission. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 25.11.2024 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2023)6364(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Tevimbra - Tislelizumab“; C(2024)8534 (final)* [online]. 2024 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241125164507/dec_164507_de.pdf.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. Wang S, Khan FI. *Investigation of Molecular Interactions Mechanism of Pembrolizumab and PD-1*. *Int J Mol Sci*. 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241310684>.
47. 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>.
48. 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>.
49. Wu H-X, Pan Y-Q, He Y, et al. *Clinical Benefit of First-Line Programmed Death-1 Antibody Plus Chemotherapy in Low Programmed Cell Death Ligand 1-Expressing Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of JUPITER-06 and Meta-Analysis*. *J Clin Oncol*. 2023; 41 (9): 1735–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01490>.
50. ClinicalTrials.gov. *A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Compare Toripalimab Injection (JS001) Combined With Standard Chemotherapy Versus Placebo Combined With Standard Chemotherapy in Treatment of Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC) Without Previous Systemic Chemotherapy; NCT03829969* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969>.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.; Ösophaguskarzinom (C15)* [online]. 2024 [Zugriff: 05.06.2025]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
52. LEO Pharma GmbH. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus)*. 2025.

53. 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.
54. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, et al. *Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030*. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112 (8): 1247–55. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.155>.
55. Hummel R. 8. *Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom* [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf.
56. Hummel R. 9. *Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2022; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom* [online]. 2022 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/9_BOQK_2022/.
57. Hummel R. 10. *Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2024; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom* [online]. 2024 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Bundesweite_Qualitaetskonferenzen/2006-2024/10_BOQK_2024/.
58. Schlesinger-Raab A, Werner J, Friess H, et al. *Age and Outcome in Gastrointestinal Cancers: A Population-Based Evaluation of Oesophageal, Gastric and Colorectal Cancer*. *Visc Med*. 2017; 33 (4): 245–53. <https://doi.org/10.1159/000477104>.
59. Tumorregister München. *ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom; Survival* [online]. 2022 [Zugriff: 27.06.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15__G-ICD-10-C15-OesophaguskarzinomSurvival.pdf.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-161, unveröffentlicht*. 2025.
61. 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.
62. 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>.
63. European Society for Medical Oncology. *ESMO-MCBS Scoreboard; Toripalimab JUPITER-06* [online]. 2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=455>.

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 3-15 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 3-8 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 3-8: 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 inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin ^a (CISPLATIN Accord®)		1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4 bis 6	1	4 bis 6
Paclitaxel ^a (axitaxel®)		1 × an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4 bis 6	1	4 bis 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %					
<i>Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>					
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
		oder			
1 × pro 28-Tage-Zyklus		13,0	1	13,0	
Cisplatin ^b (CISPLATIN Accord®)		1 × an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
5-Fluorouracil ^b (Benda 5-FU®)		1 × an Tag 1 - 5 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	5	65,0
<i>Nivolumab + Ipilimumab</i>					
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	1 × pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
		oder			
1 × pro 21-Tage-Zyklus		17,4	1	17,4	
Ipilimumab (Yervoy®)		1 × pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

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)
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS \geq 10)					
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>					
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem	1 \times pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
		oder			
Cisplatin ^c (CISPLATIN Accord [®])	oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des	1 \times pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
		1 \times an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil ^c (Benda 5-FU [®])	Ösophagus	1 \times an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und kein CPS \geq 10					
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	1 \times an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil (Benda 5-FU [®])		1 \times an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<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>					
a: Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Toripalimab. b: Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab. c: Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab. CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1. Quellen: [1–7]					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Toripalimab (LOQTORZI®)

Gemäß Fachinformation sollte Toripalimab einmal alle 3 Wochen als intravenöse (i. v.) Infusion gegeben werden [7]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [7]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Gaben (= 365 Tage/21 Tage).

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

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Die Gabe von Cisplatin soll laut Fachinformation von Toripalimab an Tag 1 eines jeden Zyklus in der Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als i. v. Infusion verabreicht werden [7]. Ein Zyklus beträgt 21 Tage [7]. In der Fachinformation von Toripalimab wird eine Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen angegeben [7]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 4 bis 6 Gaben.

Paclitaxel (axitaxel®)

Die Gabe von Paclitaxel soll laut Fachinformation von Toripalimab an Tag 1 eines jeden Zyklus in der Dosierung von 175 mg/m² KOF als i. v. Infusion verabreicht werden [7]. Ein Zyklus beträgt 21 Tage [7]. In der Fachinformation von Toripalimab wird eine Behandlungsdauer von 4 bis 6 Zyklen angegeben [7]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich damit 4 bis 6 Gaben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Nivolumab (Opdivo®)

Gemäß Fachinformation sollte Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie entweder einmal alle 2 Wochen (Dosis: 240 mg) oder einmal alle 4 Wochen (Dosis: 480 mg) als i. v. Infusion gegeben werden [3]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [3]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 13 Gaben (= 365 Tage/28 Tage) oder 26,1 Gaben (= 365 Tage/14 Tage).

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Die Gabe von Cisplatin soll laut Fachinformation von Nivolumab an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion verabreicht werden. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [3]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 13,0 Gaben (= 365 Tage/28 Tage).

5-Fluorouracil (Benda 5-FU[®])

Die Gabe von 5-Fluorouracil soll laut Fachinformation von Nivolumab an Tag 1 bis Tag 5 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung von 800 mg/m² KOF als i. v. Infusion erfolgen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [3]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 65,0 Gaben (= 5 Tage × 365 Tage/28 Tage).

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab***Nivolumab (Opdivo[®])***

Gemäß Fachinformation sollte Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Ipilimumab entweder einmal alle 2 Wochen (Dosis: 3 mg/kg Körpergewicht [KG]) oder einmal alle 3 Wochen (Dosis: 360 mg) als i. v. Infusion gegeben werden [3]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [3]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Gaben (= 365 Tage/21 Tage) oder 26,1 Gaben (= 365 Tage/14 Tage).

Ipilimumab (Yervoy[®])

Gemäß Fachinformation sollte Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Nivolumab einmal alle 6 Wochen (Dosis: 1 mg/kg KG) als i. v. Infusion gegeben werden [4]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [4]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 8,7 Gaben (= 365 Tage/42 Tage).

PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 10)***Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie******Pembrolizumab (Keytruda[®])***

Gemäß Fachinformation sollte Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie entweder einmal alle 3 Wochen (Dosis: 200 mg) oder einmal alle 6 Wochen (Dosis: 400 mg) als i. v. Infusion gegeben werden [5]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder zur maximalen Therapiedauer fortgesetzt werden [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 8,7 Gaben (= 365 Tage/42 Tage) oder 17,4 Gaben (= 365 Tage/21 Tage).

Cisplatin (CISPLATIN Accord[®])

Die Gabe von Cisplatin soll laut Fachinformation von Pembrolizumab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion verabreicht werden [5]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder zur maximalen Therapiedauer fortgesetzt werden [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Gaben (= 365 Tage/21 Tage).

5-Fluorouracil (Benda 5-FU[®])

Die Gabe von 5-Fluorouracil soll laut Fachinformation von Pembrolizumab an Tag 1 bis Tag 5 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 800 mg/m² KOF als i. v. Infusion erfolgen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder zur maximalen Therapiedauer fortgesetzt werden [5]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 87,0 Gaben (= 5 Tage × 365 Tage/21 Tage).

Keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil**Cisplatin (CISPLATIN Accord[®])**

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Fachinformation an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus [1]. Basierend auf der Leitlinie der NCCN wurde eine Dosierung von 75 mg/m² zur Berechnung herangezogen [8]. Da keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde eine Behandlung über ein Jahr betrachtet [1]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Gaben (= 365 Tage/21 Tage).

5-Fluorouracil (Benda 5-FU[®])

Die Gabe von 5-Fluorouracil erfolgt laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin als 24 Stunden Dauerinfusion an Tag 1 bis Tag 5 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als i. v. Infusion. Da keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde eine Behandlung über ein Jahr betrachtet [6]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 65,0 Gaben (= 5 Tage × 365 Tage/28 Tage) bis 87,0 Gaben (= 5 Tage × 365 Tage/21 Tage).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	17,4	240 mg	4.176 mg (= 17,4 × 240 mg)
Cisplatin ^a (CISPLATIN Accord®)		4,0 bis 6,0	143,25 mg (75 mg/m ² KOF ^b)	600 bis 900 mg (= 4,0 × [100 mg + 50 mg] bis 6,0 × [100 mg + 50 mg] ^{c,d})
Paclitaxel ^a (axitaxel®)		4,0 bis 6,0	334,25 mg (175 mg/m ² KOF ^b)	1.440 mg bis 2.160 mg (= 4,0 × [300 mg + 2 × 30 mg] bis 6,0 × [300 mg + 2 × 30 mg] ^{e,f})
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %				
Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie				
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	13,0 oder 26,1	480 mg bzw. 240 mg	6.240 mg oder 6.264 mg (= 13,0 × [4 × 120 mg] oder 26,1 × [2 × 120 mg] ^g)
Cisplatin ^h (CISPLATIN Accord®)		13,0	152,8 mg (80 mg/m ² KOF ^b)	2.080 mg (= 13,0 × [100 mg + 50 mg + 10 mg] ^{e,i})
5-Fluorouracil ^h (Benda 5-FU®)		65,0	1.528 mg (800 mg/m ² KOF ^b)	162.500 mg (= 65,0 × 2.500 mg ^{j,k})
Nivolumab + Ipilimumab				
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem	17,4 oder 26,1	360 mg oder 233,1 mg (3 mg/kg KG ^b)	6.264 mg (= 17,4 × [3 × 120 mg] oder 26,1 × [2 × 120 mg] ^g)
Ipilimumab (Yervoy®)		8,7	77,7 mg (1 mg/kg KG ^b)	870 mg (= 8,7 × [2 × 50 mg] ^{l,m})

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)
	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus			
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS \geq 10)				
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	8,7 oder 17,4	400 mg bzw. 200 mg	3.480 mg (= $8,7 \times [4 \times 100 \text{ mg}]$ oder $17,4 \times [2 \times 100 \text{ mg}] \text{ mg}^n$)
Cisplatin ^o (CISPLATIN Accord [®])		17,4	152,8 mg (80 mg/m ² KOF ^b)	2.784 mg (= $17,4 \times [100 \text{ mg} + 50 \text{ mg} + 10 \text{ mg}]^{c,i}$)
5-Fluorouracil ^o (Benda 5-FU [®])		87,0	1.528 mg (800 mg/m ² KOF ^b)	217.500 mg (= $87,0 \times 2.500 \text{ mg}^{j,k}$)
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und kein CPS \geq 10				
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	17,4	143,25 mg (75 mg/m ² KOF ^b)	2.610 mg (= $17,4 \times [100 \text{ mg} + 50 \text{ mg}]^{c,d}$)
5-Fluorouracil (Benda 5-FU [®])		87,0	1.910 mg (1.000 mg pro m ² KOF ^b)	217.500 mg (= $87,0 \times 2.500 \text{ mg}^{j,k}$)
<p>a: Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Toripalimab.</p> <p>b: 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 KG: 77,7 kg) [9]. Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois) [10].</p> <p>c: Cisplatin ist in einer Packungsgröße von 100 mg, 50 mg und 10 mg Konzentrat erhältlich.</p> <p>d: 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 150 mg pro Gabe verwendet.</p> <p>e: Paclitaxel ist in einer Packungsgröße von 300 mg und 30 mg Konzentrat erhältlich.</p> <p>f: 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 360 mg pro Gabe verwendet.</p>				

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)
<p>g: Nivolumab ist in einer Packungsgröße von 120 mg Konzentrat erhältlich.</p> <p>h: Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.</p> <p>i: 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>j: 5-Fluorouracil ist in Packungsgrößen mit 250 mg, 500 mg, 1.000 mg, 2.500 mg und 5.000 mg erhältlich.</p> <p>k: 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 2.500 mg pro Gabe verwendet.</p> <p>l: Ipilimumab ist in einer Packungsgröße von 50 mg erhältlich.</p> <p>m: 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 100 mg pro Gabe verwendet.</p> <p>n: Pembrolizumab ist in einer Packungsgröße von 4 × 100 mg erhältlich.</p> <p>o: Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab.</p> <p>CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.</p> <p>Quellen: [1–7, 9, 10]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 3-9 angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauchs für den jeweiligen Wirkstoff ergibt sich aus den jeweiligen Fachinformationen, insbesondere aus den empfohlenen Angaben zu Behandlungsmodus, Dosierung und den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr [1–7].

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 [10]:

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

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 [9]. Daraus berechnet sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m², die für die weiteren Berechnungen verwendet wurde. Für Berechnungen nach dem KG wurde der Wert von 77,7 kg herangezogen. 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 3 Wochen als i. v. Infusion gegeben [7]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [7]. 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 Paclitaxel.

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Fachinformation von Toripalimab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 75 mg/m² KOF als i. v. Infusion über 4 bis 6 Zyklen [7]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 143,25 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 150 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 600 mg (= 4,0 Gaben pro Jahr × [100 mg + 50 mg pro Gabe]) bis 900 mg (= 6,0 Gaben pro Jahr × [100 mg + 50 mg pro Gabe]). Dies entspricht jeweils 4 bis 6 Durchstechflaschen zu 100 mg und 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Paclitaxel (axitaxel®)

Die Gabe von Paclitaxel soll laut Fachinformation von Toripalimab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 175 mg/m² KOF als i. v. Infusion über 4 bis 6 Zyklen erfolgen [7]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 334,25 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 360 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 1.440 mg (= 4,0 Gaben pro Jahr × [300 mg + 2 × 30 mg pro Gabe]) bis 2.160 mg (= 6,0 Gaben pro Jahr × [300 mg + 2 × 30 mg pro Gabe]). Dies entspricht 4 bis 6 Durchstechflaschen zu 300 mg und 8 bis 12 Durchstechflaschen zu 30 mg Konzentrat zur Herstellung zu einer Infusionslösung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie entweder einmal alle 2 Wochen (Dosis: 240 mg) oder einmal alle 4 Wochen (Dosis: 480 mg) als intravenöse Infusion gegeben [3]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [3]. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von

6.240 mg (= 13,0 Gaben pro Jahr \times [4 \times 120 mg pro Gabe]) oder 6.264 mg (= 26,1 Gaben pro Jahr \times [2 \times 120 mg pro Gabe]). Dies entspricht 52 oder 52,2 Durchstechflaschen zu 120 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Cisplatin (CISPLATIN Accord[®])

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Fachinformation von Nivolumab an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion [3]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] 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 2.080 mg (= 13,0 Gaben pro Jahr \times [100 mg + 50 mg + 10 mg pro Gabe]). Dies entspricht jeweils 13 Durchstechflaschen zu 100 mg, 50 mg und 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5-Fluorouracil (Benda 5-FU[®])

Die Gabe von 5-Fluorouracil erfolgt laut Fachinformation von Nivolumab an Tag 1 bis Tag 5 eines 28-tägigen Zyklus in der Dosierung von 800 mg/m² KOF als i. v. Infusion [3]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 1.528 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 2.500 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 162.500 mg (= 65,0 Gaben pro Jahr \times 2.500 mg pro Gabe). Dies entspricht jeweils 65 Durchstechflaschen zu 2.500 mg einer Infusionslösung.

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo[®])

Nivolumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit Ipilimumab entweder einmal alle 2 Wochen (Dosis: 3 mg/kg KG) oder einmal alle 3 Wochen (Dosis: 360 mg) als i. v. Infusion gegeben [3]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [3]. Mit dem durchschnittlichen KG eines Erwachsenen in Deutschland von 77,7 kg [9] ergibt sich für die gewichtsabhängige Dosierung im 2-wöchentlichen Zyklus ein Wirkstoffbedarf von 233,1 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 240 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 6.264 mg (= 17,4 Gaben pro Jahr \times [3 \times 120 mg pro Gabe] oder 26,1 Gaben pro Jahr \times [2 \times 120 mg pro Gabe]). Dies entspricht 52,2 Durchstechflaschen zu 120 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Ipilimumab (Yervoy®)

Ipilimumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit Nivolumab einmal alle 6 Wochen (Dosis: 1 mg/kg KG) als i. v. Infusion gegeben [4]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt werden [4]. Mit dem durchschnittlichen KG eines Erwachsenen in Deutschland von 77,7 kg [9] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 77,7 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 100 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 870 mg (= 8,7 Gaben pro Jahr × [2 × 50 mg pro Gabe]). Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen zu 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 10)***Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie****Pembrolizumab (Keytruda®)*

Pembrolizumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie entweder einmal alle 3 Wochen (Dosis: 200 mg) oder einmal alle 6 Wochen (Dosis: 400 mg) als i. v. Infusion gegeben [5]. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder zur maximalen Therapiedauer fortgesetzt werden [5]. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 3.480 mg (= 8,7 Gaben pro Jahr × [4 × 100 mg pro Gabe] oder 17,4 Gaben pro Jahr × [2 × 100 mg pro Gabe]). Dies entspricht 34,8 Durchstechflaschen zu 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Fachinformation von Pembrolizumab an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 80 mg/m² KOF als i. v. Infusion [5]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] 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 2.784 mg (= 17,4 Gaben pro Jahr × [100 mg + 50 mg + 10 mg pro Gabe]). Dies entspricht 17,4 Durchstechflaschen zu je 100 mg, 50 mg und 10 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)

Die Gabe von 5-Fluorouracil erfolgt laut Fachinformation von Pembrolizumab an Tag 1 bis Tag 5 eines 21-tägigen Zyklus in der Dosierung von 800 mg/m² KOF als i. v. Infusion [5]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 1.528 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 2.500 mg pro Gabe gerundet. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 217.500 mg (= 87,0 Gaben pro Jahr × 2.500 mg pro Gabe). Dies entspricht 87 Durchstechflaschen zu 2.500 mg einer Infusionslösung.

Keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10 **Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil***Cisplatin (CISPLATIN Accord[®])*

Die Gabe von Cisplatin erfolgt laut Fachinformation an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus [1]. Basierend auf der Leitlinie der NCCN wurde eine Dosierung von 75 mg/m² zur Berechnung herangezogen [8]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 143,25 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 150 mg pro Gabe gerundet. Da keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird eine Behandlung über ein Jahr betrachtet [1]. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 2.610 mg (= 17,4 Gaben pro Jahr \times [100 mg + 50 mg pro Gabe]). Dies entspricht jeweils 17,4 Durchstechflaschen zu 100 mg und 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5-Fluorouracil (Benda 5-FU[®])

Die Gabe von 5-Fluorouracil erfolgt laut Fachinformation im Fall einer Kombinationstherapie an Tag 1 bis Tag 5 eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF als i. v. Infusion [6]. Mit der durchschnittlichen KOF eines Erwachsenen in Deutschland von 1,91 m² [9, 10] ergibt sich ein Wirkstoffbedarf von 1.910 mg pro Gabe. Dieser wird aufgrund der verfügbaren Packungsgrößen auf 2.500 mg pro Gabe gerundet. Da keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird eine Behandlung über ein Jahr betrachtet [6]. Pro Jahr ergibt sich ein Wirkstoffverbrauch von 217.500 mg (= 87,0 Gaben pro Jahr \times 2.500 mg pro Gabe). Dies entspricht jeweils 87 Durchstechflaschen zu 2.500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: 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® 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]
Paclitaxel (axitaxel®)	axitaxel® 30 mg (5 ml [6 mg/ml] Infusionslösung PZN: 05121808 AVP: 94,76 €	89,03 € [1,77 € ^a); 3,96 € ^b]
Paclitaxel (axitaxel®)	axitaxel® 300 mg (50 ml [6 mg/ml] Infusionslösung PZN: 04616063 AVP: 845,77 €	804,40 € [1,77 € ^a); 39,60 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %		
<i>Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>		
Nivolumab (Opdivo®)	OPDIVO® 120 mg (12 ml [10 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 €	1.453,30 € [1,77 € ^a); 84,64 € ^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® 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]
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)	Benda 5-FU® 2.500 mg (50 ml [50 mg/ml] Injektionslösung) PZN: 15895741 AVP: 31,55 € Festbetrag: 23,60 €	20,86 € [1,77 € ^a]; 0,97 € ^c]
<i>Nivolumab + Ipilimumab</i>		
Nivolumab (Opdivo®)	OPDIVO® 120 mg (12 ml [10 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 17197047 AVP: 1.539,71 €	1.453,30 € [1,77 € ^a]; 84,64 € ^b]
Ipilimumab (Yervoy®)	YERVOY® 50 mg (10 ml [5 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 08869134 AVP: 3.489,23 €	3.291,48 € [1,77 € ^a]; 195,98 € ^b]
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 10)		
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>		
Pembrolizumab (Keytruda®)	KEYTRUDA® 2 × 100 mg (2 × 4 ml [25 mg/ml] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) PZN: 19478508 AVP: 4.962,26 €	4.680,39 € [1,77 € ^a]; 280,10 € ^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® 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]
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)	Benda 5-FU® 2.500 mg (50 ml [50 mg/ml] Injektionslösung) PZN: 15895741 AVP: 31,55 € Festbetrag: 23,60 €	20,86 € [1,77 € ^a]; 0,97 € ^c]
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10		
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>		
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]
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)	Benda 5-FU® 2.500 mg (50 ml [50 mg/ml] Injektionslösung) PZN: 15895741 AVP: 31,55 € Festbetrag: 23,60 €	20,86 € [1,77 € ^a]; 0,97 € ^c]

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
<p>Stand Lauer-Taxe: 15.10.2025</p> <p>a) Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V. b) Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V. c) Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag ein 10%iger Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.</p> <p>Quelle: [11]</p>		

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

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die in Tabelle 3-10 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
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

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. 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.

Sofern Festbeträge vorhanden waren, wurden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der

10 %-ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

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

Tabelle 3-11: 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 50 mg (50 ml [1 mg/ml])	44,21 €	150 mg bis 300 mg (≙ 4 bis 6 Packungen)	176,84 € bis 265,26 €
	CISPLATIN Accord® 1 Stück 100 mg (100 ml [1 mg/ml])	71,72 €	400 mg bis 600 mg (≙ 4 bis 6 Packungen)	286,88 € bis 430,32 €
	<i>Arzneimittelkosten Cisplatin</i>			463,72 € bis 695,58 €
Paclitaxel (axitaxel®)	axitaxel® 1 Stück 30 mg (5 ml [6 mg/ml])	89,03 €	240 mg bis 360 mg (≙ 8 bis 12 Packungen)	712,24 € bis 1.068,36 €
	axitaxel® 1 Stück 300 mg (50 ml [6 mg/ml])	804,40 €	1.200 mg bis 1.800 mg (≙ 4 bis 6 Packungen)	3.217,40 € bis 4.826,40 €
	<i>Arzneimittelkosten Paclitaxel</i>			3.929,64 € bis 5.894,76 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$				
<i>Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>				
Nivolumab (Opdivo®)	OPDIVO® 1 Stück 120 mg (12 ml [10 mg/ml])	1.453,30 €	6.240 mg oder 6.264 mg (\cong 52 Packungen oder 52,2 Packungen)	75.571,60 € oder 75.862,26 €
	<i>Arzneimittelkosten Nivolumab</i>			75.571,60 € oder 75.862,26 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	CISPLATIN Accord® 1 Stück 10 mg (10 ml [1 mg/ml])	15,46 €	130 mg (\cong 13 Packungen)	200,98 €
	CISPLATIN Accord® 1 Stück 50 mg (50 ml [1 mg/ml])	44,21 €	650 mg (\cong 13 Packungen)	574,73 €
	CISPLATIN Accord® 1 Stück 100 mg (100 ml [1 mg/ml])	71,72 €	1.300 mg (\cong 13 Packungen)	932,36 €
	<i>Arzneimittelkosten Cisplatin</i>			1.708,07 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)	Benda 5-FU® 1 Stück 2.500 mg (50 ml [50 mg/ml])	20,86 €	162.500 mg (\cong 65 Packungen)	1.355,90 €
	<i>Arzneimittelkosten 5-Fluorouracil</i>			1.355,90 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab</i>				
Nivolumab (Opdivo®)	OPDIVO® 1 Stück 120 mg (12 ml [10 mg/ml])	1.453,30 €	6.264 mg (\cong 52,2 Packungen)	75.862,26 €
	<i>Arzneimittelkosten Nivolumab</i>			75.862,26 €
Ipilimumab (Yervoy®)	YERVOY® 1 Stück 50 mg (10 ml [5 mg/ml])	3.291,48 €	870 mg (\cong 17,4 Packungen)	57.271,75 €
	<i>Arzneimittelkosten Ipilimumab</i>			57.271,75 €

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS \geq 10)				
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab (Keytruda [®])	KEYTRUDA [®] 2 Stück 100 mg (4 ml [25 mg/ml])	4.680,39 €	3.480 mg (\cong 17,4 Packungen)	81.438,79 €
	<i>Arzneimittelkosten Pembrolizumab</i>			81.438,79 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])	CISPLATIN Accord [®] 1 Stück 10 mg (10 ml [1 mg/ml])	15,46 €	174 mg (\cong 17,4 Packungen)	269,00 €
	CISPLATIN Accord [®] 1 Stück 50 mg (50 ml [1 mg/ml])	44,21 €	870 mg (\cong 17,4 Packungen)	769,25 €
	CISPLATIN Accord [®] 1 Stück 100 mg (100 ml [1 mg/ml])	71,72 €	1.740 mg (\cong 17,4 Packungen)	1.247,93 €
	<i>Arzneimittelkosten Cisplatin</i>			2.286,18 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU [®])	Benda 5-FU [®] 1 Stück 2.500 mg (50 ml [50 mg/ml])	20,86 €	217.500 mg (\cong 87,0 Packungen)	1.814,82 €
	<i>Arzneimittelkosten 5-Fluorouracil</i>			1.814,82 €
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und kein CPS \geq 10				
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])	CISPLATIN Accord [®] 1 Stück 50 mg (50 ml [1 mg/ml])	44,21 €	870 mg (\cong 17,4 Packungen)	769,25 €
	CISPLATIN Accord [®] 1 Stück 100 mg (100 ml [1 mg/ml])	71,72 €	1.740 mg (\cong 17,4 Packungen)	1.247,93 €
	<i>Arzneimittelkosten Cisplatin</i>			2.017,18 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)	Benda 5-FU® 1 Stück 2.500 mg (50 ml [50 mg/ml])	20,86 €	217.500 mg (≙ 87 Packungen)	1.814,82 €
<i>Arzneimittelkosten 5-Fluorouracil</i>				1.814,82 €
CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); PD-L1: Programmed Death-Ligand 1. Quelle: [11]				

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 3-12 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 3-12: 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 inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	4,0 bis 6,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	1	4,0 bis 6,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	1	4,0 bis 6,0
Paclitaxel (axitaxel®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	4,0 bis 6,0
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 300 bis 1.200 ml pro Tag	1	4,0 bis 6,0

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %				
<i>Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>				
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	13,0 oder 26,1
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	13,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	1	13,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	1	13,0
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	5	65,0
<i>Nivolumab + Ipilimumab</i>				
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 oder 26,1
Ipilimumab (Yervoy®)		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7

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
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS \geq 10)				
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>				
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1	8,7 oder 17,4
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	17,4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	1	17,4
5-Fluorouracil (Benda 5-FU [®])		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	5	87,0
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % und kein CPS \geq 10				
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>				
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1	17,4
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	1	17,4
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	1	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
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	5	87,0
CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1. Quellen: [1–7]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-12 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 wurden 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 [7].

Cisplatin (CISPLATIN Accord®)

Cisplatin wird einmalig zu Beginn eines Zyklus verabreicht. Die Behandlung ist für 4 bis 6 Zyklen vorgesehen. Für die Gabe von Cisplatin ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [1]. Entsprechend des Behandlungsschemas ergibt sich eine Anzahl von 4 bis 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. Vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine Infusion von insgesamt 1 bis 2,4 Liter in einem Zeitraum von 6 bis 12 Stunden und 100 bis 200 ml/Stunde. Nach der Behandlung erfolgt eine weitere Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung mit derselben Geschwindigkeit und Dauer im Umfang von insgesamt 2 Litern [1]. Insgesamt ergibt sich ein Bedarf von 3 bis 4,4 Liter Natriumchlorid 0,9 % pro Behandlungszyklus. Dieser Wert gilt für jeden der 4 bis 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 [1].

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 [1].

Paclitaxel (axitaxel®)

An jedem Behandlungstag mit Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [2]. Die Behandlung ist für 4 bis 6 Zyklen vorgesehen. Entsprechend des Behandlungsschemas ergibt sich eine Anzahl von 4 bis 6 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro Jahr.

Zur Verdünnung von Paclitaxel wird gemäß Fachinformation Natriumchlorid 0,9 % benötigt [2]. Dabei soll Paclitaxel von einer Konzentration von 6 mg/ml auf 0,3 bis 1,2 mg/ml verdünnt werden [2]. Bei Gabe von 360 mg (entsprechend 60 ml) sind 300 bis 1.200 ml Natriumchlorid 0,9 % pro Gabe erforderlich. Bei einer Anzahl von 4 bis 6 Gaben pro Jahr, wird insgesamt 4 bis 6 mal 300 ml bis 1.200 ml Natriumchlorid 0,9 % benötigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %

Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie

Nivolumab (Opdivo®)

Die Behandlung mit Nivolumab 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 13,0 oder 26,1 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 13,0 oder 26,1 Herstellungen einer parentalen Lösung mit monoklonalen Antikörpern [3].

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 [1]. Bei einer Anzahl von 13,0 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 13,0 Herstellungen einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung [1].

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 [1]. Insgesamt ergibt sich ein Bedarf von 3 bis 4,4 Liter Natriumchlorid 0,9 % pro Behandlungszyklus. Dieser Wert gilt für jeden der 13 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 [1].

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 [1].

5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)

5-Fluorouracil wird an Tag 1 bis Tag 5 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [3]. Für die Gabe von 5-Fluorouracil ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [6]. Bei einer Anzahl von 13,0 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 65,0 Herstellungen einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung [6].

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab*Nivolumab (Opdivo®)*

Die Behandlung mit Nivolumab 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 oder 26,1 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 17,4 oder 26,1 Herstellungen einer parentalen Lösung mit monoklonalen Antikörpern [3].

Ipilimumab (Yervoy®)

Die Behandlung mit Ipilimumab 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 8,7 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 8,7 Herstellungen einer parentalen Lösung mit monoklonalen Antikörpern [4].

PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS \geq 10)***Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie****Pembrolizumab (Keytruda®)*

Die Behandlung mit Pembrolizumab 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 8,7 oder 17,4 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 8,7 oder 17,4 Herstellungen einer parentalen Lösung mit monoklonalen Antikörpern [5].

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 [1]. Bei einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 17,4 Herstellungen einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung [1].

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 [1]. Insgesamt ergibt sich ein Bedarf von 3 bis 4,4 Liter Natriumchlorid 0,9 % pro Behandlungszyklus. Dieser Wert gilt für jeden der 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 [1].

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 [1].

5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)

5-Fluorouracil wird an Tag 1 bis Tag 5 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht [5]. Für die Gabe von 5-Fluorouracil ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [6]. Bei einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 87,0 Herstellungen einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung [6].

Keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10

Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil*Cisplatin (CISPLATIN Accord®)*

Cisplatin wird an Tag 1 jedes Zyklus verabreicht. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Zyklen. Für die Gabe von Cisplatin ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [1]. Entsprechend des Behandlungsschemas ergibt sich eine Anzahl von 17,4 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro Jahr.

Für die Gabe von Cisplatin ist eine Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung erforderlich. Vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine Infusion von insgesamt 1 bis 2,4 Liter in einem Zeitraum von 6 bis 12 Stunden und 100 bis 200 ml/Stunde. Nach der Behandlung erfolgt eine weitere Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung mit derselben Geschwindigkeit und Dauer im Umfang von insgesamt 2 Litern [1]. Es ergibt sich ein Bedarf von 3 bis 4,4 Liter Natriumchlorid 0,9 % in jedem der 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 [1].

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 [1].

5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)

5-Fluorouracil wird an Tag 1 bis Tag 5 eines jeden Zyklus verabreicht [6]. Für ein Behandlungsjahr ergeben sich 17,4 Zyklen. Für die Gabe von 5-Fluorouracil ist gemäß Fachinformation die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung erforderlich [6]. Bei einer Anzahl von 17,4 Zyklen pro Jahr ergibt sich ein jährlicher Bedarf der zusätzlichen GKV-Leistung von 87,0 Herstellungen einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: 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 € Pflichttrabatt der Apotheke: 0,66 € GKV-Preis: 11,66 €	1,17 € pro 500 ml
ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9 % Mediph.Kunst. 10 ×1.000 ml Infusionslösung PZN: 19392244 AVP: 23,10 € Herstellerrabatt: 1,89 € Pflichttrabatt 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 € Pflichttrabatt 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: [11, 12]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen [1–7]. Die Kosten der GKV-Leistungen wurden der Lauer-Taxe und der Hilfstaxe entnommen [11, 12].

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (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 3-14: 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 inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1.740 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	400 € bis 600 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	24,12 € bis 60,30 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	38,40 € bis 57,60 €
Paclitaxel (axitaxel®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	400 € bis 600 €
		Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 300 bis 1.200 ml pro Tag	4,68 € bis 21,06 €

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$			
<i>Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>			
Nivolumab (Opdivo [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1.300 € oder 2.610 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1.300 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	78,39 € bis 130,65 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	124,80 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU [®])		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	6.500 €
<i>Nivolumab + Ipilimumab</i>			
Nivolumab (Opdivo [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1.740 € oder 2.610 €
Ipilimumab (Yervoy [®])		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	870 €
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 10)			
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>			
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	870 € oder 1.740 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord [®])		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	1.740 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 %	104,92 € bis 174,87 €

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
		Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	167,04 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen	8.700 €
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10			
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>			
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patien- ten mit inoperablem, fortgeschrittenem, re- zidivierendem oder metastasiertem Plat- tenepithelkarzinom des Ösophagus	Herstellung zytostatika- haltiger parenteraler Zubereitungen	1.740 €
		Hydrierung mit Natri- umchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 bis 4,4 Liter pro Tag	104,92 € bis 174,87 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g pro Tag	167,04 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		Herstellung zytostatika- haltiger parenteraler Zubereitungen	8.700 €
CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD- L1: Programmed Death-Ligand 1. Quellen: [1–7, 11, 12]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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 inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	98.823,65 €	Entfällt	1.740 €	100.563,65 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		463,72 € bis 695,58 €	62,52 € bis 117,90 €	400 € bis 600 €	926,24 € bis 1.413,48 €
Paclitaxel (axitaxel®)		3.929,64 € bis 5.894,76 €	4,68 € bis 21,06 €	400 € bis 600 €	4.334,32 € bis 6.515,82 €
<i>Gesamt</i>		103.217,01 € bis 105.413,99 €	67,20 € bis 138,96 €	2.540 € bis 2.940 €	105.824,21 € bis 108.492,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %					
<i>Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>					
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	75.571,60 € oder 75.862,26 €	Entfällt	1.300 € oder 2.610 €	76.871,60 € oder 78.472,26 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		1.708,07 €	203,19 € bis 255,45 €	1.300 €	3.211,26 € bis 3.263,52 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		1.355,90 €	Entfällt	6.500 €	7.855,90 €
<i>Gesamt</i>		78.635,57 € oder 78.926,23 €	203,19 € bis 255,45 €	9.100 € oder 10.410 €	87.938,76 € bis 89.591,68 €

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>Nivolumab + Ipilimumab</i>					
Nivolumab (Opdivo®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	75.862,26 €	Entfällt	1.740 € oder 2.610 €	77.602,26 € oder 78.472,26 €
Ipilimumab (Yervoy®)		57.271,75 €	Entfällt	870 €	58.141,75 €
<i>Gesamt</i>		133.134,01 €	Entfällt	2.610,00 € bis 3.480,00 €	135.744,01 € bis 136.614,01 €
PD-L1-exprimierende Tumoren (CPS ≥ 10)					
<i>Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie</i>					
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	81.438,79 €	Entfällt	870 € oder 1.740 €	82.308,79 € bis 83.178,79 €
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)		2.286,18 €	271,96 € bis 341,91 €	1.740 €	4.298,14 € bis 4.368,09 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		1.814,82 €	Entfällt	8.700 €	10.514,82 €
<i>Gesamt</i>		85.539,79 €	271,96 € bis 341,91 €	11.310 € oder 12.180 €	97.121,75 € bis 98.061,70 €
Keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10					
<i>Cisplatin + 5-Fluorouracil</i>					
Cisplatin (CISPLATIN Accord®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	2.017,18 €	271,96 € bis 341,91 €	1.740 €	4.029,14 € bis 4.099,09 €
5-Fluorouracil (Benda 5-FU®)		1.814,82 €	Entfällt	8.700 €	10.514,82 €
<i>Gesamt</i>		3.832,00 €	271,96 € bis 341,91 €	10.440 €	14.543,96 € bis 14.613,91 €

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
CPS: Combined Positive Score (Kombinierter positiver Score); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1. Quellen: [1–7, 11, 12]					

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 inoperablem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise den Versorgungsanteilen verfügbarer Therapieoptionen, der Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie der Patientenpräferenz. Die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Toriplimab 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 [7]. In der Zulassungsstudie JUPITER-06 brachen im Toripalimab-Arm 11,7 % die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab [13].

Zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus stehen für Patienten mit positiver PD-L1-Expression verschiedene Immuntherapien (z. B. Kombinationstherapien mit Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab) zur Verfügung, während für Patienten ohne PD-L1-Expression bisher nur Chemotherapieoptionen verfügbar sind.

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 erste zugelassene Immuntherapie ohne Einschränkung auf eine positive PD-L1-Expression wird 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.

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 und der Hilfstaxe [1–7, 12].

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. 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.
2. AxioNovo GmbH. *Fachinformation axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Februar 2020. 2020.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Fachinformation/ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: OPDIVO® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand: Mai 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://fi.b-ms.de/opdivo>.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Fachinformation/ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: YERVOY® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand: Februar 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://fi.b-ms.de/yervoy>.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. *FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand: Juni 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021480/keytruda-r-25-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
6. BENDALIS GmbH. *Fachinformation: Benda 5-FU 50 mg/ml Injektionslösung*. Stand: Dezember 2024. 2024.
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. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 4.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)* [online]. 2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>.
9. 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>.
10. 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/>.

11. Lauer-Taxe. *Arzneimittelpreise; Stand: 15.10.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>.
12. 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.
13. 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>.

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 3-16 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 3-16: 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

Unerwünschte Wirkung	Schwere ¹	Behandlungsanpassung
Andere unerwünschte Wirkungen (einschließlich unter anderem neurologische Toxizitäten, Pankreatitis, Iritis, Uveitis, immunvermittelte Zystitis und immunvermittelte entzündliche Arthritis)	Grad 2 - 3	Je nach Art und Schwere aussetzen oder dauerhaft absetzen ²
	Grad 4	Dauerhaft absetzen
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); 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 hochdosierte Steroide (z. B. Methylprednisolon 1 g/Tag intravenös für 3 - 5 Tage) einleiten. 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 die 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 die 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 Schilddrüsensuppression 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, Arzneimittelexanthem 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 die 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 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 3-17) [2].

Tabelle 3-17: 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 3-18 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 3-18 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 3-18: 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 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)
		<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 transplantationspezifischer 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
<p>HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation); PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1.</p>			

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 3-18, 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 3-18 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 3-19 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 3-19: 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	Studientitel	Name des Studien- registers/ der Studi- energebnisdatenbank und Angabe der Zi- tate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prü- fungsteilnehmer über alle Prüfstel- len	Anzahl der Prü- fungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	JUPITER-06	ClinicalTrials.gov, NCT03829969 [1]	Abgeschlos- sen	/	Ja	[2]	514	0
Gesamt							514	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, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Compare Toripalimab Injection (JS001) Combined With Standard Chemotherapy Versus Placebo Combined With Standard Chemotherapy in Treatment of Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC) Without Previous Systemic Chemotherapy; NCT03829969* [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969>.
2. LEO Pharma GmbH. *JUPITER-06: Enrollment by country and centre, unveröffentlicht*. 2025.