

Toripalimab (Ösophaguskarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-05

Version: 1.0

Stand: 13.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2223

DOI: 10.60584/A26-05

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Toripalimab (Ösophaguskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.01.2026

Interne Projektnummer

A26-05

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-05>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Toripalimab (Ösophaguskarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-05>.

Schlagwörter

Toripalimab, Cisplatin, Paclitaxel, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Toripalimab, Cisplatin, Paclitaxel, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Isabelle Paulußen
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Annalena Dunkel
- Katharina Hirsch
- Ana Liberman
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Snjezana Petzler
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Toripalimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Toripalimab (in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2026 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.10
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
I 6 Literatur	I.12
I Anhang A Suchstrategien.....	I.13
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.14

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel ..	I.5
Tabelle 3: Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel ..	I.8
Tabelle 5: Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Toripalimab (in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel (nachfolgend als Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und		
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel.

Tabelle 3: Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und			
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel (nachfolgend als Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel bezeichnet) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und		
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Toripalimab (Stand zum 15.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Toripalimab (letzte Suche am 13.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Toripalimab (letzte Suche am 15.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Toripalimab (letzte Suche am 17.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Toripalimab (letzte Suche am 28.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU stellt in Modul 4 B ergänzend fragestellungsübergreifend Ergebnisse der Studie JUPITER-06 [2,3] dar, ohne sie zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Bei der Studie JUPITER-06 handelt es sich um eine doppelblinde RCT zur Bewertung von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Paclitaxel. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, für die keine kurative Behandlung mehr möglich war.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Die Therapie im Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und			
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Wang ZX, Cui C, Yao J et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naive, 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. Wu HX, Pan YQ, 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): 1735-1746. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01490>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Toripalimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](esophageal OR esophagus OR oesophageal OR oesophagus) AND AREA[InterventionSearch](toripalimab OR JS-001)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Toripalimab OR JS001 OR JS-001 OR (JS 001)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Toripalimab, JS001, JS-001

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

Dosierung

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

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

Dosisanpassungen

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

Therapiepass

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.23
II 4 Literatur	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Gegenüberstellung der Patientenzahlen zum vorherigen Verfahren	II.13
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CPS	Combined Positive Score
CTD	Common Technical Document
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
5-FU	5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand-1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TAP	Tumour Area Positivity
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Toripalimab [1]. Toripalimab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit einer Tumorzell-Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 ; Erstlinientherapie (Fragestellung 1) und
- Erwachsene, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2).

Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

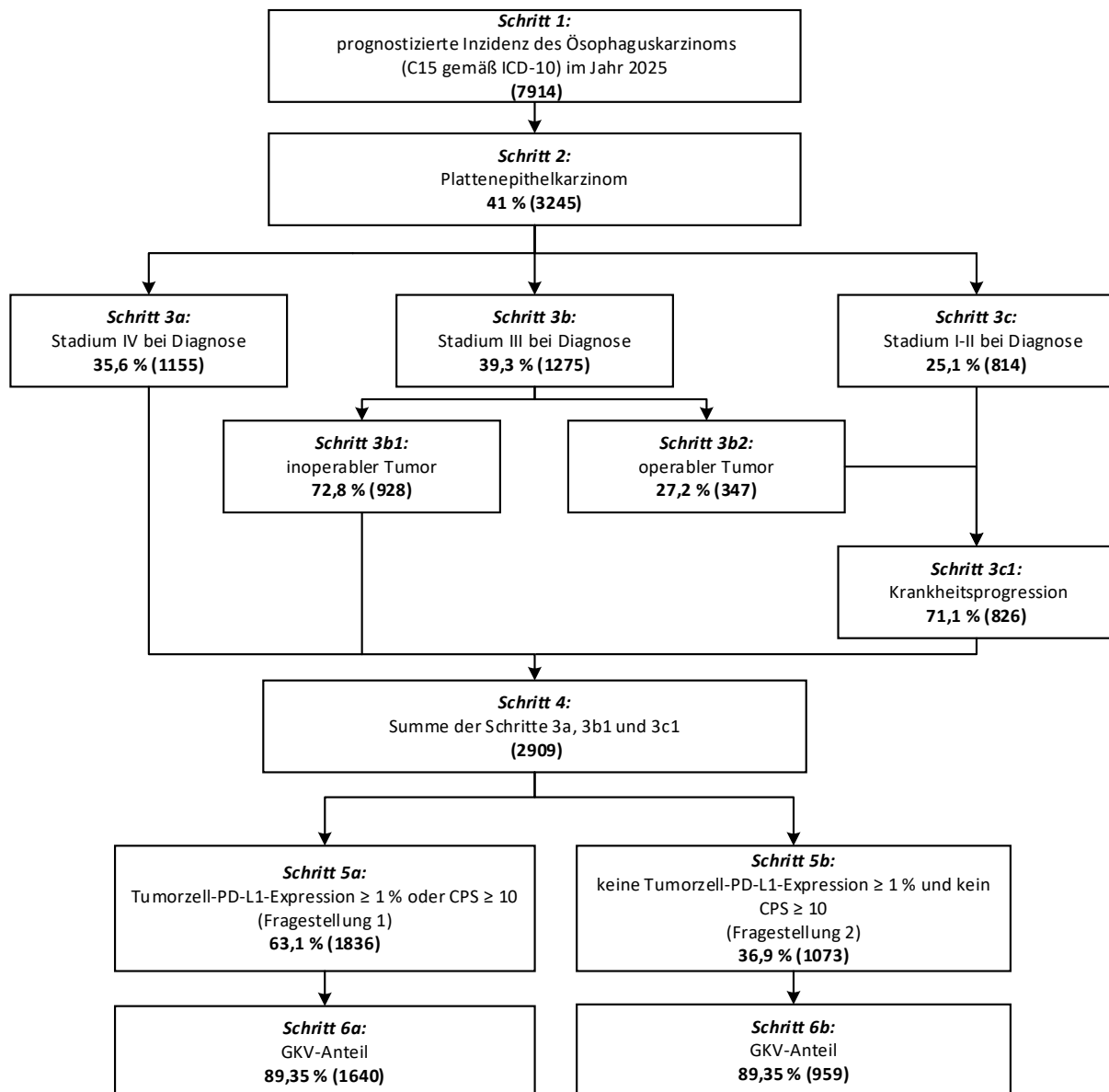
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU ist trotz des medizinischen Fortschritts durch erste Immuntherapien die Zahl der verfügbaren, oft durch Biomarker wie PD-L1 eingeschränkten, Erstlinienbehandlungsoptionen des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bislang limitiert. Angesichts der Schwere der Erkrankung besteht nach Angaben des pU 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.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2025

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 [2] die geschlechtsübergreifenden Fallzahlen zur Inzidenz des Ösophaguskarzinoms über den Diagnosecode C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) für die Jahre 2016 bis 2021.

Anschließend bildet er auf Basis der Fallzahlen von 2016 und 2021 die durchschnittliche geschlechtsübergreifende Wachstumsrate pro Jahr in Höhe von 0,63 %, die er auf die Fallzahl aus dem Jahr 2021 überträgt. Er extrapoliert die ermittelten Inzidenzen bis in das Jahr 2025 und prognostiziert eine Anzahl von 7914 neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aus dem Jahr 2023, entnimmt der pU, dass geschlechtsübergreifend Plattenepithelkarzinome 41 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus ausmachen [3]. Übertragen auf die Anzahl in Schritt 1 ergeben sich 3245 Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen, inoperablen, metastasierten oder rezidivierenden Erkrankung

Der pU operationalisiert ein fortgeschrittenes, inoperables, metastasiertes bzw. rezidivierendes Stadium über Patientengruppen, die sich entweder bei Diagnose in dem Stadium IV (Schritt 3a) nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden, bei denen im Stadium III bei Diagnose eine inoperable Erkrankung vorliegt (Schritt 3b1) oder deren Erkrankung aus frühen Krankheitsstadien (Stadium I, II und operabel im Stadium III) in ein fortgeschrittenes Stadium progrediert (siehe Schritte 3b2, 3c und 3c1).

Schritt 3a: Stadium IV bei Diagnose

Der pU zieht eine Präsentation von Hummel (2020) [4] mit Auswertungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) e.V. heran. Dargestellt ist u. a. die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aus den Diagnosejahren 2000 bis 2018 (n = 8004) [4] differenziert nach Stadien bei Diagnose, die in eine Überlebenszeitanalyse eingegangen sind. Aus den Angaben berechnet der pU die folgende Stadienverteilung: 7,1 % im Stadium I, 18,0 % im Stadium II, 39,3 % im Stadium III und 35,6 % im Stadium IV.

Der pU überträgt den Anteilswert von 35,6 % für das Stadium IV auf den vorherigen Schritt 2 und gibt eine Anzahl von 1155 Patientinnen und Patienten an, die sich bei Diagnose im Stadium IV befinden.

Schritt 3b: Stadium III bei Diagnose

Der pU entnimmt zunächst der ADT-Auswertung [4] – wie bereits im obigen Abschnitt zu Schritt 3a beschrieben – einen Anteil von 39,3 % (Schritt 3b), für diejenigen Patientinnen und Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III befinden und überträgt diesen auf die Anzahl in Schritt 2 (1275 Patientinnen und Patienten).

Laut pU wird für einen Teil der Patientinnen und Patienten in Stadium III der Tumor als operabel eingestuft, während für den anderen Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Tumor- oder Patientenmerkmalen keine Operation mehr in Aussicht steht. Um nachfolgend Patientenanteile zu identifizieren, bei denen ein laut pU inoperabler (Schritt 3b1) bzw. operabler Tumor (Schritt 3b2) vorliegt, geht er wie folgt vor:

Stadium III bei Diagnose mit einem operablen Tumor (3b2)

Hierfür zitiert er eine Publikation von Schlesinger-Raab et al. [5], in der eine retrospektive Auswertung von Daten des Tumorregisters München (TRM) zu 4014 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom vorliegt, die in den Jahren 1998 bis 2014 diagnostiziert wurden. Demnach lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom und mit kurativ intendierter Operation bei 27,2 % (Schritt 3b2). Er überträgt diesen auf die Patientenzahl aus Schritt 3b und berechnet eine Anzahl von 347 Patientinnen und Patienten.

Stadium III bei Diagnose mit einem inoperablen Tumor (3b1)

Aus dem Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit operablem Tumor (27,2 %; Schritt 3b2) berechnet der pU den Umkehrschluss und geht davon aus, dass 72,8 % der Patientinnen und Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in Stadium III bei Diagnose eine inoperable Erkrankung aufweisen (Schritt 3b1). Der pU überträgt den Anteilswert auf die Anzahl in Schritt 3b und ermittelt 928 Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen Tumor.

Schritt 3c: Stadium III bei Diagnose mit einem operablen Tumor (3b2) und Stadium I und II bei Diagnose (3c) unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression (3c1)

Zunächst ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten in den Stadien I und II. Hierfür zieht er die in Schritt 3a berichteten Anteilswerte für Stadium I (7,1 %) und II (18,0 %) heran, die er auf Basis der ADT-Registeranalyse [4] berechnet hat. Daraus bildet er die Summe (25,1 %) und ermittelt 814 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium I oder II bei Diagnose (Schritt 3c).

Zusätzlich berücksichtigt er in diesem Schritt 347 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b2 mit einem resezierbaren Tumor in Stadium III. Anschließend greift er auf eine weitere Analyse

des TRM zurück [6], in der die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose von 4046 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom (ohne Fernmetastasen) in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 analysiert wurde. Der pU entnimmt hieraus die kumulative Inzidenz von 71,1 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 15 Jahren als 1. Progressionsereignis ein Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen entwickeln.

Der pU überträgt die 71,1 % jeweils auf die Patientenzahlen in Schritt 3b2 und Schritt 3c, woraus sich in Summe eine Anzahl von 826 Patientinnen und Patienten ergibt, die in einem frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden (Schritt 3c1).

Schritt 4: Summe der Schritte 3a, 3b1 und 3c1

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a, 3b1 und 3c1 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 2909 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

Schritt 5: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Schritte 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder einem CPS ≥ 10 (Fragestellung 1) bzw. mit keiner Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinem CPS ≥ 10 (Fragestellung 2)

Für die Aufteilung der Zielpopulation in die Patientenpopulationen je Fragestellung stützt sich der pU auf eine Post-hoc-Analyse zu seiner Zulassungsstudie JUPITER-06 von Wu et al. (2023) (siehe Supplement zu [7]). Darin wiesen 36,9 % (n = 180) von 488 Patientinnen und Patienten mit bekanntem PD-L1 Status eine Tumorzell-PD-L1-Expression von < 1 % und einen CPS von < 10 auf.

Der pU überträgt diesen Anteilswert auf die Anzahl in Schritt 4 und berechnet für Fragestellung 2 (Schritt 5b) eine Anzahl von 1073 Patientinnen und Patienten. Der pU geht im Umkehrschluss zu Schritt 5b davon aus, dass für 63,1 % der Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder ein CPS ≥ 10 vorliegt. Übertragen auf die Patientenzahl aus Schritt 4 ermittelt er so eine Anzahl von 1836 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 (Schritt 5a).

Schritte 6a und 6b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt unter Zugrundelegung eines erwarteten GKV-Anteils in Höhe von 89,35 % [8] Anzahlen von

- 1640 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und
- 959 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Angabe zu der Anzahl in der GKV-Zielpopulation je Fragestellung unsicher. Die ausschlaggebenden Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus einem vergleichbaren früheren Verfahren.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2025

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2025 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2016 und 2021 zum Datenstand vom 05.09.2024 zugrunde [2]. Es liegt mittlerweile ein aktuellerer Datenstand des ZfKD vor. Die vom pU ermittelte Angabe für das Jahr 2025 liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie die Schätzung für das Jahr 2022 laut neuem Datenstand des ZfKD (Angabe für das aktuellste Diagnosejahr 2023 ist laut ZfKD noch als vorläufig anzusehen) [9].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Der vom pU auf Basis von früheren Daten des ZfKD angesetzte Anteil der Plattenepithelkarzinome liegt im gleichen Bereich wie der Anteil auf Basis aktuellerer Daten des ZfKD („Krebs in Deutschland für 2021–2023“) [10].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen, inoperablen, metastasierten oder rezidivierenden Erkrankung

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer fortgeschrittenen, inoperablen, metastasierten oder rezidivierenden Erkrankung zu ermitteln, greift der pU bei seinen Berechnungen auf die Anteilswerte der Stadienverteilung der ADT-Registeranalyse [4] aus dem Jahr 2020 zurück. Im Rahmen der Stadienverteilung bei Diagnose führt zunächst zu Unsicherheit, dass der Auswertung [4] keine Informationen dazu zu entnehmen sind, auf Basis welcher Kriterien die Patientinnen und Patienten in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen wurden. Dem bereits oben aufgeführten Bericht „Krebs in Deutschland für 2021–2023“ [3] lassen sich auch abweichende Angaben für die Stadienverteilung entnehmen. Einschränkend ist hierbei jedoch anzumerken, dass sich diese Angaben nicht spezifisch auf Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom beziehen und zudem – bezogen auf sämtliche Neuerkrankungen (inklusive Fälle mit fehlenden Angaben und Death-Certificate-Only-Fälle) – für einen relativ großen Anteil in der Auswertung keine Angabe zum UICC-Stadium vorliegt.

Zu Schritt 3b: Stadium III bei Diagnose mit einem inoperablen (3b1) oder operablen (3b2) Tumor

Die Analyse von Schlesinger-Raab et al. [5], die der pU für die Verteilung zwischen operablen und inoperablen Tumoren innerhalb des Stadiums III heranzieht, ist mit Unsicherheiten

versehen. Zum einen lässt sich der Quelle nicht entnehmen, ob der Anteilswert zur kurativ intendierten Operation ausschließlich aus einer Patientengruppe gewonnen wurde, die sich bei Diagnose in Stadium III befunden haben. Zum anderen bezieht sich der Anteilswert nicht ausschließlich auf Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, sondern schließt weitere Tumorhistologien des Ösophagus ein.

Insgesamt geht der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert mit Unsicherheit einher, die auch letztlich Auswirkungen auf die Verteilung der Patientinnen und Patienten im Schritt 3c haben kann.

Zu Schritt 3c: Stadium III bei Diagnose mit einem operablen Tumor (3b2) und Stadium I und II bei Diagnose (3c) unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression (3c1)

In der Publikation des TRM [6] wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten in ein für das Anwendungsgebiet relevantes Stadium progrediert sind bzw. beim Vorliegen eines Rezidivs ein nicht operables Karzinom oder ggf. ein operables Karzinom aufweisen. Schließlich besteht Unsicherheit dahin gehend, dass der Auswertung nicht zu entnehmen ist, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist. Insgesamt ist der Anteilswert mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2

Der pU greift auf eine Publikation zu seiner Zulassungsstudie JUPITER-06 [7] zurück und entnimmt dieser den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression von $< 1\%$ und CPS von < 10 (Fragestellung 2). Hierbei ist anzumerken, dass in der Zulassungsstudie ausschließlich asiatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Es ist fraglich, inwieweit die Verteilung der PD-L1-Expression bei asiatischen Patientinnen und Patienten derjenigen im deutschen Versorgungskontext entspricht.

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass nur die Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 in der Zulassungsstudie eingeschlossen wurden. Demnach bleibt unklar, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen lassen bzw. ob sie bei diesen Patientinnen und Patienten abweichen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im Folgenden findet sich eine Einordnung der vorgelegten Patientenzahlen im Vergleich zum letzten Verfahren in einer ähnlichen Indikation zum Wirkstoff Tislelizumab [11]. Die nachfolgend dargestellte Tabelle 1 soll einen Überblick über die Unterschiede zwischen den Indikationen und den im jeweiligen Dossier berechneten Anzahlen vermitteln.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Patientenzahlen zum vorherigen Verfahren

Verfahren	Toripalimab A26-05 (vorliegende Bewertung)	Tislelizumab A24-129 [11]
Zielpopulation ^a	2599 Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, davon:	1531–2054 Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren, davon:
Aufteilung nach Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1640 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10; Erstlinientherapie ▪ 959 Patientinnen und Patienten mit keiner Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinem CPS ≥ 10; Erstlinientherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1007–1391 Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder ein CPS ≥ 10; Erstlinientherapie ▪ 524–663 Patientinnen und Patienten mit keiner Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinem CPS ≥ 10; Erstlinientherapie
<p>a. Es wird jeweils gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p>		

Die im vorliegenden Dossier berechnete Patientenzahl liegt insgesamt höher als die Anzahl aus dem früheren Verfahren zu Tislelizumab. Dies ist insbesondere auf den Unterschied zwischen den beiden Anwendungsgebieten zurückzuführen. Während die Zielpopulation im Verfahren zu Tislelizumab eine übergreifende Einschränkung hinsichtlich der PD-L1-Expression (Überschreitung eines bestimmten Tumour-Area-Positivity[TAP]-Scores) aufweist, liegt hinsichtlich der Zielpopulation von Toripalimab keine solche Einschränkung vor. Bis einschließlich zu Schritt 4 der jeweiligen Berechnung stimmen die Anzahlen aus den beiden Dossiers annähernd überein. Anschließend ergeben sich die Differenzen durch ein unterschiedliches Vorgehen bei der Aufteilung nach dem PD-L1-Expressionsstatus.

Dadurch, dass die im vorliegenden Dossier veranschlagten Anteilswerte in den Schritten 5a und 5b auf Grundlage der für die Aufteilung nach Fragestellungen relevanten Grenzwerte (Tumorzell-PD-L1-Expression \geq bzw. $< 1\%$ und CPS \geq bzw. < 10) ermittelt wurden, sind die Patientenzahlen aus dem vorliegenden Dossier – trotz der beschriebenen Unsicherheiten – für die Zielpopulation von Toripalimab als geeigneter anzusehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation fragestellungsübergreifend bis zum Jahr 2030. Dabei geht er analog zu seinem Vorgehen zur Bestimmung der gegenwärtigen GKV-Zielpopulation vor (siehe Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2). Ausgehend vom Jahr 2025 ergibt die Schätzung des pU für das Jahr 2030 eine leichte Zunahme der Patientenzahlen (2683 Patientinnen und Patienten für die gesamte GKV-Zielpopulation). Zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben können laut pU Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten beitragen. Insgesamt sei laut pU die Prognose mit Unsicherheit behaftet, da die Berechnung auf Annahmen der Herleitung für die Zielpopulation für das Jahr 2025 basiere.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ^b und	2599	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet.
	einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 ; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	1640	
	keiner Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinem CPS ≥ 10 ; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	959	
a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- Fragestellung 1: 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 einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)
- Fragestellung 2: 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 (5-FU)

Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU für die Kombinationen mit Nivolumab und Pembrolizumab (Fragestellung 1) Angaben zu Cisplatin und 5-FU.

Für Nivolumab macht der pU ausschließlich Angaben für die intravenöse Darreichungsform, die sowohl in der Kombination mit Ipilimumab als auch in der Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie zugelassen ist. Gemäß der Fachinformation [12] ist die subkutane Darreichungsform ausschließlich in der Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus zugelassen. Auf Grundlage der subkutanen Darreichungsform ergeben sich geringere Kosten für Nivolumab.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Laut Fachinformation wird die Behandlung mit Toripalimab bis zum Fortschreiten der Erkrankung, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder maximal 24 Monate lang fortgesetzt [1]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU für Toripalimab. Vor dem Hintergrund der Begrenzung der Behandlung mit Toripalimab auf maximal 24 Monate ist darauf hinzuweisen, dass im 2. Jahr – ausgehend von der Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen über den maximalen Therapiezeitraum – eine geringere Anzahl von Zyklen zu berücksichtigen wäre.

Für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel stützt er sich auf die Angaben aus der Zulassungsstudie in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Toripalimab und weist für Cisplatin und Paclitaxel eine begrenzte Behandlungsdauer von jeweils 4 bis 6 Behandlungszyklen aus [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU bei allen Wirkstoffen (inklusive 5-FU und Cisplatin) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie findet sich in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Nivolumab [13] das vom pU angesetzte Schema in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab entsprechen den Fachinformationen [13,14].

Für die Kombinationen von Nivolumab mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie oder mit Ipilimumab ist, vor dem Hintergrund der jeweiligen Begrenzung auf maximal 24 Monate [13], darauf hinzuweisen, dass im 2. Jahr – ausgehend von der Anzahl vollständig abgeschlossener Zyklen über den maximalen Therapiezeitraum – eine geringere Anzahl von Zyklen zu berücksichtigen wäre.

Für Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie greift der pU auf die Angaben aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [15] zurück, in welchem die Kombination mit Cisplatin und 5-FU dargestellt ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Für Cisplatin in Kombination mit 5-FU geht der pU zunächst in Übereinstimmung mit der Fachinformation von 5-FU [16] von 3-wöchentlichen Zyklen aus. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformationen von 5-FU [16] und Cisplatin (im Rahmen einer Kombinationstherapie [17]) auch 4-wöchentliche Wiederholungen möglich sind. Dies würde mit einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen einhergehen als bei einer 3-wöchentlichen Wiederholung.

II 2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Cisplatin, Paclitaxel und 5-FU richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [16-18]. Der Verbrauch von Ipilimumab sowie von Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab beim 2-wöchigen Schema) richtet sich nach dem Körpergewicht [13,14]. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg, 172,5 cm) [19] sowie die Du Bois-Formel [20] zugrunde (1,91 m² KOF). Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Toripalimab und den dafür vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen der Fachinformation von Toripalimab bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1 [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bzw. in Kombination mit Ipilimumab sowie von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen den Fachinformationen von Nivolumab und Pembrolizumab einschließlich des jeweiligen Abschnitts in 5.1 [13,15].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Der pU geht bei der Kombination von Cisplatin und 5-FU im Rahmen der Fragestellung 2 pro Behandlungstag von einer Dosierung von 75 mg/m² KOF für Cisplatin und von 1000 mg/m² KOF für 5-FU aus. Die Angabe zu Cisplatin entnimmt der pU hierbei der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zu Karzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs [21], in welcher ebenfalls eine Dosis von bis zu 100 mg/m² aufgeführt wird [21], wozu der pU keine Angaben liefert. Abweichend dazu lässt sich der Fachinformation von Cisplatin eine übliche Dosis von 20 mg/m² oder mehr im Rahmen einer Kombinationstherapie entnehmen [17]. Im Gegensatz hierzu wurde in den Tragenden

Gründen des Verfahrens zu Tislelizumab aus dem Jahr 2025 in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet für Cisplatin (in Kombination mit 5-FU) eine Dosis von 100 mg/m² KOF angesetzt [22]. Die Angabe zu 5-FU entspricht der Dosierung pro Behandlungstag gemäß der Fachinformation von 5-FU [16] in der Kombination mit Cisplatin.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Toripalimab entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2026, der erstmaligen Listung. Die Angaben des pU zu den Kosten von Paclitaxel, Cisplatin, Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2025 wieder.

Für die Kosten von 5-FU zieht der pU den Festbetrag heran und berechnet den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Dies ist für das vom pU zugrunde gelegte Präparat mit einer Wirkstärke von 2500 mg nicht plausibel, da das Präparat ausschließlich von einem Hersteller verfügbar ist und somit einen Solitärstatus hat. Daher fällt kein Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags an.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind nur zum Teil nachvollziehbar.

Für Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen, setzt der pU Kosten für die Hydratation (Natriumchlorid 0,9 %) und forcierte Diurese an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [17]. Zusätzlich setzt er für Paclitaxel Kosten für die Verdünnung mit einer isotonischen Natriumchlorid-Lösung 0,9 % an [18]. Für die Kombinationstherapie mit Toripalimab ist für diese entsprechenden Kosten darauf hinzuweisen, dass der pU bei der begrenzten Behandlungsdauer von Cisplatin und Paclitaxel keinen Verwurf berücksichtigt. Für alle weiteren Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie, in denen Cisplatin enthalten ist, ergeben sich in den jeweiligen Obergrenzen geringere Kosten für Cisplatin, wenn die 500 ml und 1000 ml Natriumchlorid-Lösungen 0,9 % kombiniert werden, statt ausschließlich 1000 ml Natriumchlorid-Lösungen 0,9 % anzusetzen.

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die Infusionstherapie oder die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,13-18].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [23].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der Behandlung mit Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 3 Abschnitt II 2.6. Sie bestehen – mit Ausnahme von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab – aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bestehen die Jahrestherapiekosten aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Hinsichtlich der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ergeben sich unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata folgende Bewertungen:

- Für Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel sowie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind die Arzneimittelkosten plausibel.
- Für Nivolumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie und für Cisplatin in Kombination mit 5-FU sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, da der pU für 5-FU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt, der nicht anzusetzen ist, da ein Solitärstatus besteht.

Es können für sämtliche Kombinationstherapien weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle Wirkstoffe zum Stand 01.06.2025 plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Toripalimab + Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	103 217,01– 105 413,99	67,20– 138,96	2540–2940	105 824,21– 108 492,95	Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsschemas plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nivolumab ^b + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 ;	78 635,57– 78 926,23	203,19– 255,45	9100–10 410	87 938,76– 89 591,68 ^c	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab ^b + Ipilimumab	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10 ;	133 134,01	0	2610–3480	135 744,01– 136 614,01 ^d	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pembrolizumab ^e + Cisplatin + 5-FU	Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	85 539,79	271,96– 341,91	11 310–12 180	97 121,75– 98 061,70 ^f	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem inoperablen fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	3832,00	271,96–341,91	10 440	14 543,96–14 613,91	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

a. Angaben des pU

b. für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$

c. Die Untergrenze umfasst die Jahrestherapiekosten bei 4-wöchentlicher Anwendung von Nivolumab und die Obergrenze die Jahrestherapiekosten bei 2-wöchentlicher Anwendung von Nivolumab.

d. Die Untergrenze umfasst die Jahrestherapiekosten bei 3-wöchentlicher Anwendung von Nivolumab und die Obergrenze die Jahrestherapiekosten bei 2-wöchentlicher Anwendung von Nivolumab.

e. für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10

f. Die Untergrenze umfasst die Jahrestherapiekosten bei 6-wöchentlicher Anwendung von Pembrolizumab und die Obergrenze die Jahrestherapiekosten bei 3-wöchentlicher Anwendung von Pembrolizumab.

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; 5-FU: 5-Fluorouracil

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Höhe der Versorgungsanteile von Toripalimab von verschiedenen Faktoren abhängen, wie beispielsweise den Versorgungsanteilen verfügbarer Therapieoptionen, der Verträglichkeit und Kontraindikationen sowie der Patientenpräferenz. Mit Bezug auf Kontraindikationen weist er u. a. auf die Angaben in der Fachinformation [1] hin. Zudem gibt er an, dass die Behandlung grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolge. Da laut pU keine valide Prognose zu den erwarteten Versorgungsanteilen abgegeben werden könne, sei auch der Einfluss auf die Jahrestherapiekosten nicht verlässlich abschätzbar. Er erwartet jedoch, dass Toripalimab als erste zugelassene Immuntherapie ohne Einschränkung auf eine positive PD-L1-Expression einen relevanten Anteil an der Versorgung ausmachen werde.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt für die Studie JUPITER-06 den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Diese Angabe ist für die vom pU herangezogene Analysepopulation nachvollziehbar. Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurden weitere Studien identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Allerdings führt deren Hinzunahme zu keiner Änderung des oben genannten Anteils, da sich Studienregistereinträgen entnehmen lässt, dass diese ausschließlich in anderen Ländern durchgeführt wurden.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Topalliance Biosciences Europe. LOQTORZI 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 22.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. 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. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
4. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020; Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf.
5. 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. *Visceral medicine* 2017; 33(4): 245-253. <https://doi.org/10.1159/000477104>.
6. Tumorregister München. ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom; Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-OesophaguskarzinomSurvival.pdf.
7. Wu HX, Pan YQ, 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): 1735-1746. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01490>.
8. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2025. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2025_q1/20250625_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2025_300dpi_barrierefrei.pdf.
9. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

10. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021-2023 [online]. 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 18.03.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-129_V1.1.
12. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO 600 mg Injektionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 27.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation/ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: OPDIVO 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 05.2025. URL: <https://fi.b-ms.de/opdivo>.
14. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation/ Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: YERVOY 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025. URL: <https://fi.b-ms.de/yervoy>.
15. M. S. D. Sharp Dohme. FACHINFORMATION (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021480/keytruda-r-25-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
16. Bendalis. Fachinformation: Benda 5-FU 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2024. 12.2024.
17. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2023 [Zugriff: 25.10.2025]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.
18. AxioNovo. Fachinformation axitaxel 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020. 02.2020.
19. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
20. Flint B, Das JM, Hall CA. Body Surface Area. [Updated 2025 Feb 6] [online]. 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559005/>.

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. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Tislelizumab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score $\geq 5\%$, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2025 [Zugriff: 19.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11577/2025-06-18_AM-RL-XII_Tislelizumab_D-1148_TrG.pdf.
23. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.