

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Toripalimab  
Rezidiertes oder metastasiertes  
Nasopharynxkarzinom (NPC), Erstlinie,  
Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin**

Berlin, den 06. Mai 2026

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff (Rezidiertes oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom (NPC), Erstlinie, Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2218,  
Nasopharynxkarzinom

Auftrag: A26-04, Version 1.0, Stand: 09.04.2026

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9512/2026-04-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Toripalimab\\_D-1272.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9512/2026-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Toripalimab_D-1272.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2026-01-15-D-1272

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1304/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .....	4
Eingereichte Daten .....	4
Ergebnisse.....	6
Gesamtüberleben (OS) .....	6
Morbidity.....	6
Unerwünschte Ereignisse (UE).....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	7
Fazit .....	7
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>8</b>

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Toripalimab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und dessen Wechselwirkung mit PD-L1 und PD-L2 blockiert. Dadurch wird die über den PD-1-Signalweg vermittelte Hemmung der Immunantwort, einschließlich der Antitumor-Immunantwort, aufgehoben. Die Bindung der PD-1-Liganden PD-L1 und PD-L2 an den PD-1-Rezeptor auf T-Zellen hemmt die Proliferation, die Zytokinproduktion und die zytotoxische Aktivität der T-Zelle (1).

Toripalimab wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) (1).

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.  
c. Laut G-BA wird gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Eine Strahlentherapie sollte entsprechend geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen

Mit der EU-Zulassung von Tislelizumab plus Cisplatin/Gemcitabin im Juli 2025 für die Indikation NPC ist Cisplatin/Gemcitabin nicht mehr als relevanteste ZVT anzusehen.

### Eingereichte Daten

Es wurden Daten der zulassungsrelevanten trinationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie der Phase III **JUPITER-02** zum Vergleich von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin bei Patientinnen und Patienten mit Alter bis 75 Jahre mit rezidiviertem, für eine Operation oder Strahlentherapie

nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC, in der Erstlinie vorgelegt (2). Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 und 1 eingeschlossen. Die Studie hat ausschließlich asiatische Patientinnen und Patienten in Singapur, Taiwan und China eingeschlossen, was Fragen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aufwirft (s. auch die Stellungnahme der AkdÄ zu Tislelizumab (3)).

Insgesamt wurden 289 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die Therapiearme Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin (TCG) (N = 146) oder Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (PCG) (N = 143) randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach ECOG-PS und Krankheitsstadium (rezidiviert oder metastasiert). 42,9 % der Patientinnen und Patienten befanden sich zu Studienbeginn im primär metastasierten Stadium und fast 80 % der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung wiesen ebenfalls Fernmetastasen auf.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, welches vom IQWiG als nicht patientenrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird, sodass lediglich sekundäre Endpunkte in dieser Bewertung berücksichtigt werden können.

Die Studie JUPITER-02 weist mehrere Limitationen auf.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit ECOG 0–1 eingeschlossen, somit können die Ergebnisse nicht auf Patientinnen und Patienten mit ECOG 2 übertragen werden.

Die Studie hat nur asiatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Jedoch ist die Morphologie des NPC in den endemischen Regionen in Asien und dem Rest der Welt unterschiedlich. In den endemischen Regionen findet sich bis zu 95 % die EBV-assoziierte Histologie eines nicht keratinisierenden undifferenzierten Karzinoms (WHO-Typ 3), während in nicht endemischen Regionen keratinisierende Plattenepithelkarzinome ohne EBV-Assoziation (WHO-Typ 1) beobachtet werden (4, 5). In der Studie JUPITER-02 bestand die Histologie WHO-Typ 3 bei 90 % der Patientinnen und Patienten im TCG-Arm und 91 % im PCG-Arm.

In Europa sind 25–30 % der Patientinnen und Patienten EBV-negativ (6), während es in den endemischen asiatischen Gebieten nur etwa 10 % sind (7). Allerdings liegt der serologische EBV-Nachweis in der Studie nur bei etwa 63 %, was wieder ein zu Europa vergleichbares Ausmaß wäre. Insgesamt ist aufgrund der vorliegenden Studienlage nicht zu beurteilen, ob die differentielle Wirksamkeit verschiedener Therapien in Gegenden mit einer hohen endemischen Inzidenz von NPC anders ist als in Europa.

Es ist unklar, wieso die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht für eine Bestrahlung in Frage kamen, da nur Patientinnen und Patienten mit ECOG 0–1 eingeschlossen wurden. Angaben zu Vortherapien fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das IQWiG kritisiert zu Recht den Ausschluss von jeglicher begleitenden Krebstherapie, einschließlich Strahlentherapie, während der Studie (IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–12, I.30–31). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.11–12, I.30–31]

Die Radiotherapie ist die primäre Behandlungsmodalität des NPC. Aus der Originalpublikation kann entnommen werden, dass die Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung wohl eine Strahlentherapie in der Vorbehandlung erhalten haben, jedoch ist unklar, ob die Intensität den internationalen und europäischen Leitlinien entsprach und ob nicht eine Untertherapie vorlag (8–13). Eine Untertherapie muss bei den Patientinnen und Patienten mit primär metastasierter Erkrankung angenommen werden, solange nicht demonstriert werden kann, weshalb diese Patientinnen und Patienten nicht für eine Strahlentherapie in Frage kamen, da laut den Leitlinien der European Society of Medical Oncology in diesen Fällen eine Bestrahlung des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen indiziert ist (13). Der pU soll diese Daten nachliefern.

Außerdem ist aus den Daten zur Vortherapie der Originalpublikation zu entnehmen, dass etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten vorher bereits eine systemische Chemotherapie erhalten haben (2). Die in diesem Verfahren zu bewertende Indikation lautet allerdings „in Erstlinienbehandlung“, was bei diesen Patientinnen und Patienten nicht gegeben ist und die Übertragbarkeit weiterhin reduziert.

## **Ergebnisse**

### **Gesamtüberleben (OS)**

Es zeigte sich eine relevante Effektmodifikation für den Endpunkt OS durch das Merkmal Krankheitsstadium, daher werden hier die Ergebnisse getrennt dargestellt.

*Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung, Medianes Überleben in Monaten:*

TCG-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. PCG-Arm 27,4 (Hazard Ratio [HR] 0,45;  $p < 0,001$ )

*Patientinnen und Patienten mit primär metastatischer Erkrankung, Medianes Überleben in Monaten:*

TCG-Arm n. e. vs. PCG-Arm 44,3 (HR 1,09;  $p = 0,748$ )

Somit bestand nur für die Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung ein Überlebensvorteil für TCG.

### **Morbidität**

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen bezüglich schwerwiegenden (SUE) und schweren UE. Für die Endpunkte Abbruch wegen UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE lagen allerdings keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt Pneumonie zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den TCG-Arm.

## **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Die Ergebnisse dieser frühen Nutzenbewertung werden durch das Vorhandensein eines weiteren Checkpoint-Inhibitors in dieser Indikation relativiert.

Es bestehen mehrere Unsicherheiten bezüglich der Eignung des Studiendesigns für die vorliegende Nutzenbewertung, da unklar ist, ob nicht eine Untertherapie der Patientinnen und Patienten bezüglich der Strahlentherapie vorliegt. Das Fehlen von Daten zur Vortherapie im Dossier verschleiern zudem, dass ein signifikanter Teil der Patientinnen und Patienten auch eine vorherige systemische Chemotherapie erhalten hatten und somit sich nicht mehr in der Erstlinie befanden.

Es gibt keine Evidenz, dass die an einem ostasiatischen Kollektiv gewonnenen Studienergebnisse auf die hiesige Versorgung ausreichend übertragbar sind (andere Verteilung der histologischen WHO-Typen 1, 2 und 3 sowie höherer Anteil aktiver EBV-Infektionen in asiatischen Patientenkollektiven).

Auch ist bei anderer sozioökonomischer Situation in Ostasien eine andere klinische Versorgungsintensität anzunehmen.

Das Verzerrungspotenzial bez. Morbidität und Patient Reported Outcomes wird vom IQWiG für die Studie JUPITER-02 als hoch bewertet, da eine Entblindung zum ersten Datenschnitt bei diesen subjektiv erhobenen Endpunkten erfolgte (IQWiG Dossierbewertung S. I.42–43) [IQWiG Dossierbewertung, S. I.42–43].

Es bleiben also Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse und der aus heutiger Sicht nicht mehr gegebenen Validität des Komparators.

Aufgrund dieser Bedenken und Unsicherheiten kann aus Sicht der AkdÄ der Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten mit rezidivierter Erkrankung nur für die in der Studie tatsächlich untersuchte Patientengruppe konstatiert werden, also Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1 und Histologie WHO Typ 3, wie auch vom IQWiG dargelegt (IQWiG Dossierbewertung, S. I.61, Tabelle 19). Die AkdÄ stimmt hierfür der vom IQWiG vorgeschlagenen Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß zu, es besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Patientengruppe [IQWiG Dossierbewertung, S. I.61, Tabelle 9].

Für Patientinnen und Patienten mit primär metastasierter Erkrankung ist ein Zusatznutzen aus Sicht der AkdÄ nicht belegt.

## **Fazit**

Aus Sicht der AkdÄ besteht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem NPC mit **WHO-Histologie Typ 3** und **ECOG PS 0–1** in Erstlinienbehandlung für TCG ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Aus Sicht der AkdÄ ist bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primär metastasiertem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem NPC in Erstlinienbehandlung für TCG ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

## Literaturverzeichnis

1. Topalliance Biosciences Europe Limited. Fachinformation „Loqtorzi 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“. Stand: September; 2025.
2. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, Hu C, Yang K, Wen J et al. Toripalimab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: The JUPITER-02 randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330(20):1961–70. doi: 10.1001/jama.2023.20181.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zu Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nasopharynxkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin + Cisplatin) – frühe Nutzenbewertung § 35a SGB V. Berlin; 23.1.2026. Verfügbar unter: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Tislelizumab/Tislelizumab-20260123\\_.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Tislelizumab/Tislelizumab-20260123_.pdf).
4. Su ZY, Siak PY, Lwin YY, Cheah S-C. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. *Cancer Metastasis Rev* 2024; 43(3):919–39. doi: 10.1007/s10555-024-10176-9.
5. Chan SM, Paterson IC, Yap LF. Nasopharyngeal carcinoma in Southeast Asia: current landscape and future priorities. *Br J Biomed Sci* 2025; 82:15902. doi: 10.3389/bjbs.2025.15902.
6. Simon J, Schroeder L, Ingarfield K, Diehl S, Werner J, Brenner N et al. Epstein-Barr virus and human papillomavirus serum antibodies define the viral status of nasopharyngeal carcinoma in a low endemic country. *Int J Cancer* 2020; 147(2):461–71. doi: 10.1002/ijc.33006.
7. Huang WB, Chan JYW, Da Liu L. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: Multicenter study from an endemic area in Southern China. *Cancer* 2018; 124(3):530–6. doi: 10.1002/cncr.31031.
8. Sanford NN, Lau J, Lam MB, Juliano AF, Adams JA, Goldberg SI et al. Individualization of clinical target volume delineation based on stepwise spread of nasopharyngeal carcinoma: outcome of more than a decade of clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 103(3):654–68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.10.006.
9. Sun Y, Yu X-L, Zhang G-S, Liu Y-M, Tao C-J, Guo R et al. Reduction of clinical target volume in patients with lateralized cancer of the nasopharynx and without contralateral lymph node metastasis receiving intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1:E468-72. doi: 10.1002/hed.24020.
10. Li A-C, Zhang Y-Y, Zhang C, Wang D-S, Xu B-H. Pathologic study of tumour extension for clinically localized unilateral nasopharyngeal carcinoma: Should the contralateral side be included in the clinical target volume? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018. doi: 10.1111/1754-9485.12741.
11. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Chiang C-L, Poh SS, Choi HC et al. International guideline on dose prioritization and acceptance criteria in radiation therapy planning for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105(3):567–80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2540.
12. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, Poh SS, Ahn YC, AlHussain H et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018; 126(1):25–36. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.032.
13. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021; 32(4):452–65. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.007.