



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Mai 2026

**Stellungnahme zum Verfahren der
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Toripalimab

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

veröffentlicht am 15. April 2026

Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1272

IQWiG Berichte Nr. 2218

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Toripalimab (Loqtorzi®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.3. Sicherheit
 - 4.3.2.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Toripalimab ist das zweite Verfahren beim Nasopharynkarzinom (NPC). Toripalimab ist jetzt zugelassen in Kombination mit Gemcitabin / Cisplatin zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Sub-population	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Sub-population	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Gemcitabin / Cisplatin	erheblich	Hinweis	metastasiert	nicht belegt	-
				rezidiviert	beträchtlich	Anhaltspunkt

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist JUPITER-02, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Toripalimab + Gemcitabin / Cisplatin vs Gemcitabin / Cisplatin bei Pat. mit rezidiviertem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.
- Die Studie wurde in China, Taiwan und Singapur durchgeführt. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs scheint nicht vollständig deckungsgleich mit dem deutschen Versorgungskontext.
- Die Hinzunahme von Toripalimab führte zur Steigerung der Ansprechrates, zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Die Bewertung der Gesamtüberlebenszeit wird durch frühzeitige Entblindung und die im Protokoll vorgesehene Möglichkeit zum nachfolgenden Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Kontrollarm beeinflusst.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Toripalimab nicht gesteigert.
- Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die zugrundeliegende Methodik identifiziert eine Effektmodifikation beim Parameter rezidivierend vs primär metastasierend. Eine biologische Rationale für diese Effektmodifikation fehlt.
- Die Bewertung des klinischen Nutzens mittels der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].
 - ESMO-MCBS v1.1 Toripalimab: 4

Mit Toripalimab steht ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie des rezidivierten und lokal inoperablen sowie des metastasierten NPC zur Verfügung.

2. Einleitung

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) gehört in Europa zu den seltenen Krebserkrankungen. Nach einer aktuellen Abfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut liegt die Anzahl von Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr bei 400 – 450 Pat. 25-30% der Pat. sind weiblich, 70-75% sind männlich.

3. Stand des Wissens

Als Nasopharynxkarzinome (NPC) werden maligne Tumore im oberen Bereich des Pharynx bezeichnet. Sie machen etwa 70% der malignen Tumoren in diesem Bereich aus.

WHO-Klassifikation von Nasopharynxkarzinomen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet drei Subtypen:

- verhornendes, gut differenziertes Plattenepithelkarzinom
- nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom
- undifferenziertes Karzinom.

Nasopharynxkarzinome gelten als chemosensitive Erkrankung mit Ansprechraten von bis zu 80 Prozent bei Cisplatin-haltigen Therapieschemata. Die Phase-III-Studie GEM20110714 etablierte die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin als bevorzugtes Therapieschema [1, 2].

Dieser Standard wurde 2025 durch die Zulassung von Tislelizumab erweitert. In RATIONALE 309 führte die Hinzunahme dieses PD-1-Inhibitors zur Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings lag die Crossover-Rate aus dem Placebo in den Verum-Arm über 50% [3].

Toripalimab ist ein weiterer PD-1-Inhibitor. Er wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Toripalimab mit Gemcitabin / Cisplatin beim NPC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie mit Toripalimab beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ³ (HR ⁴)	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
JUPITER-02 [4]	rezidiertes, nicht operables oder metastasiertes NPC, Erstlinie	Gemcitabin + Cisplatin + Placebo	Gemcitabin + Cisplatin + Toripalimab	289	67,1 vs 78,8 ⁶	8,3 vs 21,4 0,528 ⁷ p < 0,0001	33,7 vs 64,8 0,62 ⁷ p = 0,0027

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Ansprechrate in %; ³ PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten, Datenschnitt vom 8. 6. 2021; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten, Datenschnitt vom 24. 6. 2025; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Toripalimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem früheren Therapiestandard.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie JUPITER-02, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Besonders relevante Merkmal der Studienpopulation sind:

Alter (Jahre, Median)	48,4
Stadium	
rezidiert	57,1%

primär metastasiert

42,9%

Die Studie wurde von Oktober 2018 bis November 2022 in China, Taiwan und Singapur durchgeführt. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von JUPITER-02. Toripalimab führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 31,0 Monate; HR 0,62). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant in der Subpopulation der Pat. mit primär metastasierter Erkrankung.

Eine transparente Darstellung des Einsatzes von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Rezidivsituation fehlt im Dossier. Aus der Publikation der Daten ist erkennbar, dass eine höhere Rate von Pat. mit primär metastasierter Erkrankung im Rezidiv einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten als Pat. mit rezidivierendem NPC (42 vs 27%).

In der Platin-refraktären Situation liegt jedoch in Europa keine Zulassung für einen PD-1 Antikörper vor. Somit wäre eine Immuntherapie in dieser Situation nicht regulär im Rahmen der Zulassung eines PD-1 Antikörpers verfügbar, während Toripalimab in China seit 2021 in der Platin-/ Gemcitabin-refraktären Situation zugelassen war.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der ITT-Population, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Toripalimab-Arms (HR 0,53; Median 13,1 Monate). In den Auswertungen der Publikation ist der Unterschied sowohl bei Pat. mit primär metastasierter (HR 0,6 (KI 0,370 – 0,977)) als auch mit rezidivierender Erkrankung (HR 0,45 (0,287 – 0,714)) signifikant.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen E-ORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben. Hierbei zeigen sich methodische Schwächen durch niedrige Rücklaufquoten vor allem ab Zyklus 10, und ein hohes Verzerrungspotenzial durch die Entblindung nach dem 1. Datenschnitt.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ gleich häufig im Toripalimab- und im Placebo-Arm auf. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]

Adverse event, No. of patients (%) ^a	Toripalimab + gemcitabine-cisplatin (n = 146)		Placebo + gemcitabine-cisplatin (n = 143)	
	Any grade	≥Grade 3	Any grade	≥Grade 3
Any treatment-emergent adverse event ^{c,d}	146 (100)	131 (89.7)	143 (100.0)	129 (90.2)
Leukopenia	133 (91.1)	90 (61.6)	135 (94.4)	84 (58.7)
Anemia	130 (89.0)	72 (49.3)	135 (94.4)	58 (40.6)
Neutropenia	126 (86.3)	86 (58.9)	133 (93.0)	91 (63.6)
Nausea	103 (70.5)	2 (1.4)	121 (84.6)	4 (2.8)
Vomiting	99 (67.8)	3 (2.1)	94 (65.7)	3 (2.1)
Thrombocytopenia	94 (64.4)	49 (33.6)	88 (61.5)	41 (28.7)
Decreased appetite	81 (55.5)	1 (0.7)	90 (62.9)	0
Constipation	58 (39.7)	0	66 (46.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	58 (39.7)	2 (1.4)	45 (31.5)	2 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	56 (38.4)	2 (1.4)	57 (39.9)	0
Fatigue	54 (37.0)	3 (2.1)	54 (37.8)	3 (2.1)
Hypothyroidism	53 (36.3)	1 (0.7)	25 (17.5)	0
Rash	51 (34.9)	5 (3.4)	39 (27.3)	3 (2.1)
Pyrexia	47 (32.2)	2 (1.4)	35 (24.5)	1 (0.7)
Diarrhea	45 (30.8)	2 (1.4)	33 (23.1)	0
Neuropathy peripheral	45 (30.8)	0	45 (31.5)	1 (0.7)
Cough	41 (28.1)	0	38 (26.6)	0
Hyponatremia	38 (26.0)	13 (8.9)	53 (37.1)	6 (4.2)
Musculoskeletal pain	37 (25.3)	0	36 (25.2)	1 (0.7)
Upper respiratory tract infection	37 (25.3)	5 (3.4)	20 (14.0)	4 (2.8)
Hypokalemia	35 (24.0)	12 (8.2)	36 (25.2)	11 (7.7)
Insomnia	35 (24.0)	0	26 (18.2)	0
Stomatitis	34 (23.3)	1 (0.7)	27 (18.9)	1 (0.7)
Dizziness	32 (21.9)	0	31 (21.7)	1 (0.7)
Blood creatinine increased	28 (19.2)	1 (0.7)	34 (23.8)	1 (0.7)
Headache	27 (18.5)	0	32 (22.4)	0
Hypochloremia	27 (18.5)	2 (1.4)	37 (25.9)	0

Der Hauptanteil unerwünschter Ereignisse ist durch die zugelassene Vergleichstherapie (Gemcitabin / Cisplatin) verursacht. Häufiger im Toripalimab-Arm traten vor allem Hypothyreose und Infektionen der oberen Luftwege auf. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 11,6% im Toripalimab- und bei 4,9% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es fehlt eine differenzierte, inhaltliche Auseinandersetzung mit der Effektmodifikation bei Pat. mit primär metastasierter vs. rezidivierter Erkrankung. Der Bericht wurde nicht mit ausgewiesener, fachlicher Expertise auf dem Gebiet der Kopf-Hals-Tumoren erstellt.

Als eine Limitation der Studie wird der Verzicht auf eine „konsolidierende Bestrahlung“ genannt. Da die Therapie bei Patienten mit NPC in der kurativen Situation quasi ausnahmslos aus einer definitiven Radiochemotherapie (neoadjuvant + konkomitant o. konkomitant + adjuvant) besteht, ist in der lokoregionär rezidivierten Situation häufig eine Re-Bestrahlung begleitend zu einer palliativen Systemtherapie nicht sinnvoll durchführbar. Eine palliative Radiotherapie ist in einer metastasierten Situation mit disseminierter Erkrankungslast ebenfalls in vielen Fällen nicht indiziert. Die Entscheidung, ob eine palliative Radiotherapie durchgeführt wird, obliegt dem behandelnden Arzt und die Indikation besteht nicht pauschal. Somit entspricht diese Kritik nicht der gängigen Praxis.

Die Unsicherheit der Übertragbarkeit der Studiendaten aufgrund der asiatischen Patientenpopulation mit endemischer Erkrankung besteht. Die Studiendaten auf Phase 3 Niveau für NPC stammen jedoch fast immer aus asiatischen Ländern mit endemischem NPC. Die Inzidenz des NPC in Europa ist so niedrig, dass Daten entsprechend hoher Evidenz nicht in Europa generiert werden können.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Toripalimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nichtkurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig bis 5 (hoch) vor [5]:

ESMO-MCBS v1.1	Toripalimab	4
----------------	-------------	---

6. Kombinationstherapie

Toripalimab wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die Kombination der Standardchemotherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörpers Toripalimab steigert die Wirksamkeit der Systemtherapie. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Aspekte zu diskutieren:

Patientenpopulation

Die Zulassungsstudie wurde in Ländern durchgeführt, in denen das Nasopharynxkarzinom um bis zu 40mal häufiger als in Deutschland auftritt. Aufgrund der Seltenheit in der kaukasischen Population ist eine vergleichbare Studie in dieser Population nicht umsetzbar. Checkpoint-Inhibitoren haben, anders als Chemotherapien, keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Asiaten und Kaukasiern gezeigt.

Eine Aufteilung der Nutzenbewertung in „metastasiert“ und „rezidiviert“ sollte, wie vom IQWiG angeregt, aus medizinischer Sicht nicht erfolgen. Dies würde dem gemeinsamen klinischen Behandlungsstandard und der Gesamtheit der Studiendaten nicht gerecht. Für die PD-1-Inhibition beim Nasopharynxkarzinom besteht keine etablierte prädiktive Rationale, die eine Wirksamkeit bei rezidivierter, nicht aber bei metastasierter Erkrankung erwarten ließe. Die begrenzten Fallzahlen der Subgruppen, die Anfälligkeit des Gesamtüberlebens für Crossover und die Wahl der Folgetherapien sowie der konsistente PFÜ-Vorteil

in beiden Gruppen sprechen für eine gemeinsame Nutzenbewertung für rezidierte und metastasierte Nasopharynxkarzinome- wie in der Studie erfolgt.

Nachfolgende Therapie

Die Chance zum Wechsel aus einem Placebo- in den Verum-Arm ist eine Patientenforderung im Design klinischer Studien, um die Angst vor einer Untertherapie durch die Studienteilnahme zu reduzieren. Durch dieses Design ist der sekundäre Endpunkt Gesamtüberlebenszeit nur eingeschränkt bewertbar. Komplexe mathematische Modelle können dieses Defizit korrigieren. Zwar war gemäß Studienprotokoll der Jupiter-02-Studie kein Crossover vorgesehen, doch ist bei der subsequenten Checkpoint Inhibitor-Gabe im Kontrollarm von einem beträchtlichen „Crossover“-Effekt auszugehen.

Bereits nach dem ersten Datenschnitt wurde die Studie entblindet. Das beeinflusst die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben. Daten aus dem Einsatz mathematischer Modelle zur Korrektur von „Crossover“-Effekten fehlen im Dossier.

Vergleich der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Inzwischen liegen Daten zur Wirksamkeit von 4 Immuncheckpoint-Inhibitoren beim NPC vor (alphabetische Reihenfolge):

- Camrelizumab [6], in der EU nicht zugelassen
- Tagitanlamab [7], in der EU nicht zugelassen
- Tislelizumab [3]
- Toripalimab [4]

Daten direkt vergleichender Studien liegen nicht vor.

Nebenwirkungen - Sicherheit

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Toripalimab nicht gesteigert. Allerdings wurde die Erhebung von Parametern der Lebensqualität nur in den ersten 12 Zyklen durchgeführt. Potenzielle Langzeit- und Spätnebenwirkungen wurden damit potenziell nicht umfassend erfasst.

Die Hinzunahme von Toripalimab zur Standardchemotherapie Gemcitabin / Cisplatin wird der neue Standard beim lokal inoperablen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom werden.

8. Literatur

1. Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388:1883.
2. Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3273.
3. Yang Y, Pan J, Wang H et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell*. 2023 Jun 12;41(6):1061-1072.e4. DOI: [10.1016/j.ccell.2023.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.014)

4. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. JAMA 330:1961, 2023. DOI: [10.1001/jama.2023.20181](https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181)
5. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
6. Huang Y, Sun D, Zhou H et al.: Five-Year Outcome of Camrelizumab Plus Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Secondary Analysis of the CAPTAIN-1st Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 12:295-302, 2026. DOI: [10.1001/jamaoncol.2025.6245](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.6245)
7. Shi Y, Mai H, Chen C et al.: Tagitanlimab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (R/M NPC): Results from a randomized, double-blind, phase 3 study. J Clin Oncol 43(16_suppl):6004, 2025. DOI:[10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6004](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6004)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Brossart (Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik III, Bonn), Prof. Dr. Thomas Deitmer (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde, Bonn), Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Leipzig), Prof. Dr. Dr. Max Heiland (Charité Universitätsmedizin, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Berlin), PD Dr. Konrad Klinghammer (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin), Prof. Dr. Simon Laban (Universitätsklinikum Ulm, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Ulm) und Dr. Michael Pogorzelski (Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) erarbeitet.