

Toripalimab (Nasopharynxkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-04

Version: 1.0

Stand: 09.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2218

DOI: 10.60584/A26-04

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.01.2026

Interne Projektnummer

A26-04

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-04>

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 (Nasopharynxkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-04>.

Schlagwörter

Toripalimab, Cisplatin, Gemcitabin, Nasopharynxkarzinom, Nutzenbewertung, NCT03581786

Keywords

Toripalimab, Cisplatin, Gemcitabin, Nasopharyngeal Carcinoma, Benefit Assessment, NCT03581786

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Birte Jeiler
- Annalena Dunkel
- Anna-Lena Firle
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Min Ripoll

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
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
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 Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.

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 Gemcitabin) 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.9
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.10
I 2 Fragestellung.....	I.19
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.20
I 3.2 Studiencharakteristika	I.20
I 3.2.1 Studiendesign	I.24
I 3.2.2 Datenschnitte	I.25
I 3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.26
I 3.2.4 Patientencharakteristika	I.27
I 3.2.5 Limitationen der JUPITER-02 Studie.....	I.30
I 3.2.6 Angaben zum Studienverlauf	I.32
I 3.2.7 Angaben zu Folgetherapien.....	I.34
I 3.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.36
I 3.2.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.36
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.43
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.50
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.54
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.54
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.59
I 6 Literatur.....	I.62
I Anhang A Suchstrategien.....	I.65
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie JUPITER-02	I.66
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.66
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.67
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.76

I Anhang B.4	Nebenwirkungen	I.81
I Anhang B.5	Subgruppenanalysen	I.82
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.87
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.92

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin .	I.10
Tabelle 3: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.18
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin .	I.19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.28
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.33
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.34
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.36
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.39
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.42
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.44
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.51

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin	I.54
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin.....	I.59
Tabelle 19: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.61
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.88
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	I.90
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin.....	I.91

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie JUPITER-02; 4. Datenschnitt (18.11.2022).....	I.66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.67
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.69
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.70
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.70
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (Xerostomie) in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.71
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefühlsstörungen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.71
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	I.72

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.72
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.73
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme beim Mundöffnen (Trismus) in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.73
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.74
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt klebriger Speichel in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.74
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schluckprobleme in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.75
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zahnprobleme in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.75
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ernährungs sondeneinsatz in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.76
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.76
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.77
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.77
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.78
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.78
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.79

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.79
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme mit Sozialkontakten in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.80
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt verminderte Sexualität in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.80
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE in der Studie JUPITER-02; 3. Datenschnitt (08.05.2022)	1.81
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie JUPITER-02; 3. Datenschnitt (08.05.2022)	1.81
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs) in der Studie JUPITER-02; 3. Datenschnitt (08.05.2022)	1.82
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: rezidivierend; 4. Datenschnitt (18.11.2022).....	1.82
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: metastasiert; 4. Datenschnitt (18.11.2022).....	1.83
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: männlich; 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	1.83
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: weiblich; 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.84
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: männlich; 2. Datenschnitt (08.06.2021).....	1.84
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: weiblich; 2. Datenschnitt (08.06.2021)	1.85
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs) in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: rezidivierend; 3. Datenschnitt (08.05.2022)	1.85
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs) in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: metastasiert; 3. Datenschnitt (08.05.2022)	1.86

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	European Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Networks for Rare Adult Solid Cancers
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive Web-Response-System (Interaktives Web-Antwortsystem)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NPC	Nasopharynxkarzinom
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
QLQ-H&N35	Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35
RANK-L	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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 Gemcitabin) 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 Gemcitabin (im Folgenden Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}
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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie JUPITER-02 herangezogen. Die Studie ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Eingeschlossen wurden ausschließlich asiatische erwachsene Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC, die keine vorherige systemische Chemotherapie des rezidierten oder metastasierten NPC erhalten hatten. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand gemäß einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 und 1 sein.

Insgesamt wurden 289 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 146) oder Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 143) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 oder 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert).

Die Behandlung mit Toripalimab im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation. Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils Cisplatin + Gemcitabin. Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte für 6 Zyklen. Nach Abschluss der Chemotherapie war die Behandlung mit Toripalimab oder Placebo bis maximal 2 Jahre oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zur Krankheitsprogression, zum Widerruf der Einverständniserklärung, nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, zum Tod oder Studienende vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie JUPITER-02 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitation der Studie JUPITER-02

Konsolidierende Bestrahlung

Der G-BA weist darauf hin, dass gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen wird. Eine entsprechende Strahlentherapie sollte geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen. Ebenso wird in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des European Reference Networks for Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) zur Diagnostik und Behandlung des NPC für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem NPC eine begleitende lokoregionäre Strahlentherapie zur Konsolidierung des Behandlungseffektes einer systemischen Therapie bzw. Verlängerung der Lebensdauer empfohlen. In der JUPITER-02 Studie wiesen etwa 40 % der Patientinnen und

Patienten ein neu diagnostiziertes metastasiertes NPC auf. Laut Studienplanung war jedoch jegliche begleitende Krebstherapie, einschließlich Strahlentherapie, während der Studie nicht erlaubt. Weitere Informationen dazu, wie in der Studie vorgegangen wurde, wenn eine konsolidierende, lokoregionäre Bestrahlung gemäß der Empfehlung der Leitlinien angezeigt war und wie groß der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie war, die von einer solchen hätten profitieren können, liegen nicht vor. Der fehlende Einsatz einer konsolidierenden Bestrahlung kann sich auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte inklusive des Gesamtüberlebens auswirken, dies wird entsprechend bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt.

Palliative Bestrahlung und Verfügbarkeit von Bisphosphonaten

Die S3-Leitlinie zu supportiver Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten empfiehlt zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen eine Therapie mit Bisphosphonaten oder dem Receptor-Activator-of-NF- κ B-Ligand(RANK-L)-Inhibitor Denosumab unter Berücksichtigung der vorliegenden Entität. Ebenso wird eine palliative Bestrahlung der Knochenmetastasen empfohlen. Diese kann parallel zur Therapie mit Bisphosphonaten / RANK-L-Inhibitoren durchgeführt werden. Gemäß Studienplanung war die begleitende Behandlung mit Bisphosphonaten zur Behandlung von Knochenmetastasen zulässig, während die Behandlung mit dem RANK-L-Inhibitor Denosumab nicht erlaubt war. Patientinnen und Patienten, die vor Studieneinschluss Denosumab erhalten haben, mussten stattdessen auf ein Bisphosphonat während der Studie wechseln. Weitere Informationen, wie viele Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn Denosumab erhalten haben, liegen nicht vor. Insgesamt bleibt unklar, weshalb ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen im Studienverlauf keine Bisphosphonate erhalten hat. Ebenso bestehen Unsicherheiten dazu, inwieweit in der Studie JUPITER-02 der uneingeschränkte Einsatz einer palliativen Strahlentherapie möglich war. In der JUPITER-02 Studie war eine palliative Strahlentherapie (z. B. zur Behandlung von Knochenmetastasen) erlaubt, sofern es sich dabei um eine Nicht-Zielläsion handelte. Informationen zur Lokalisation der Zielläsionen liegen nicht vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die JUPITER-02 Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Der Anteil von an Typ I erkrankten Patientinnen und Patienten lag lediglich bei 1 %, während der Anteil an Typ II und Typ III Erkrankungen bei etwa 93 % lag. Darüber hinaus lag bei etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten eine EBV-Infektion (EBV-DNA \geq 2000 IU/ml) vor. Aufgrund des im Vergleich zu nicht endemischen Regionen verschwindend geringen Anteils von Typ I NPC und des relativen hohen Anteils mit EBV-Assoziation verbleiben Unsicherheiten, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vollständig übertragbar sind.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Unsicherheiten zur konsolidierenden Strahlentherapie, supportiven Begleittherapien und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext können Auswirkungen auf verschiedene Endpunktkategorien haben und führen zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit der Ergebnisse.

Datenschnitte

Die JUPITER-02 Studie ist abgeschlossen und es liegen 4 Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für das Gesamtüberleben die Ergebnisse zum 4. Datenschnitt herangezogen, da es sich hierbei um die letzte präspezifizierte Analyse handelt. Für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen werden die Ergebnisse des jeweils aktuellsten Datenschnitts herangezogen, zu dem diese Daten noch erhoben wurden (2. Datenschnitt für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, 3. Datenschnitt für die Endpunkte zu Nebenwirkungen).

Folgetherapien

In der JUPITER-02 Studie waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben haben 56 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 74 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhalten. Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression legt der pU zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Somit bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten einen potenziellen Bedarf an einer Folgetherapie hatten. In beiden Behandlungsarmen waren Chemotherapien die am häufigsten eingesetzten 1. antineoplastischen Folgetherapien. Außerdem haben 13 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Immuntherapie als 1. Folgetherapie erhalten. Laut den internationalen Leitlinien gibt es keine Standardtherapie für die Zweit- und Drittlinienbehandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Als Behandlungsoptionen werden Immun- und Chemotherapien sowie Strahlentherapie oder Resektion zur Behandlung von Metastasen genannt. Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten in der JUPITER-02 Studie im relevanten Ausmaß wirksame Folgetherapien vorenthalten wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie JUPITER-02 als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen

Lebensqualität und zu Nebenwirkungen wird aufgrund unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung als hoch bewertet. Ein weiterer Grund für das als hoch eingeschätzte Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung nach Entblindung der Studie zum 1. Datenschnitt.

Für Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von dem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtüberleben, bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der konsolidierenden Strahlentherapie, der Einschränkungen supportiver Begleittherapien ebenso wie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten eingeschränkt. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie JUPITER-02 gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei der Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, Mundtrockenheit (Xerostomie), Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Krankheitsgefühl, Probleme beim Mundöffnen (Trismus), Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme, Ernährungs sondeneinsatz

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Mundtrockenheit (Xerostomie), Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Krankheitsgefühl, Probleme beim Mundöffnen (Trismus), Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme und Ernährungs sondeneinsatz (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion, Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Emotionale Funktion und kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Männer ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Pneumonie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonie zeigt sich bei der Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden für diese Gruppe ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Krankheitsstadium (rezidivierend vs. metastasiert) werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Folgenden nach Krankheitsstadium getrennt abgeleitet:

Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Für die Endpunkte, die einzelne Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (emotionale Funktion und kognitive Funktion) abbilden, bleibt aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht unklar, ob Effekte in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC vorliegen. Zudem fehlen geeignete Auswertungen zu verschiedenen UE-Endpunkten wie Abbruch wegen UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs. Insgesamt ist in der vorliegenden Datensituation für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC

Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Pneumonie. Für die Endpunkte, die einzelne Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (emotionale Funktion und kognitive Funktion) abbilden, liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Aufgrund dieser Effektmodifikation bleibt unklar, ob Effekte in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC vorliegen. Für Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Insgesamt wird für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC in der Erstlinientherapie ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommenden NPC in Erstlinienbehandlung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC: Zusatznutzen nicht belegt^d ▪ Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. In die Studie JUPITER-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und nur 3 Patientinnen und Patienten (1 %) mit einem keratinisierenden Typ I des NPC eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit einem Typ I NPC übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NPC: Nasopharynxkarzinom</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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 Gemcitabin (im Folgenden Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin) im Vergleich mit Cisplatin und Gemcitabin (im Folgenden Cisplatin + Gemcitabin) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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

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 27.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
JS001-015-III-NPC (JUPITER-02 ^d)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3]	ja [4-6]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
JUPITER-02	RCT, doppelblind ^b , parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten bis 75 Jahre mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem^c NPC ▪ keiner vorherigen systemischen Chemotherapie des rezidivierten oder metastasierten NPC ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 146) Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 143)	Screening: 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin + Gemcitabin: 6 Zyklen à 3 Wochen oder bis zu inakzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression^d oder Widerruf der Einverständniserklärung ▪ Toripalimab / Placebo: maximal 2 Jahre oder bis zu inakzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression^d, Widerruf der Einverständniserklärung, Ermessen der Prüferin / des Prüfers, Tod oder Studienende Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, oder Studienende	35 Zentren in China, Singapur, Taiwan 10/2018–11/2022 Datenschnitte ^f : 30.05.2020 (primäre PFS-Interimsanalyse ^g) 08.06.2021 (zusätzliche PFS-Analyse ^h) 08.05.2022 (finale Sicherheitsanalyse ⁱ) 18.11.2022 (finale Analyse des Gesamtüberlebens ^j)	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studie wurde nach dem 1. Datenschnitt (30.05.2020) entblindet.</p> <p>c. primär metastasierend (Stadium IVB) gemäß dem Staging-System der UICC und des AJCC für NPC, 8. Auflage</p> <p>d. Bei durch das IRC bestätigter Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 zu jeglichem Zeitpunkt konnte bei klinischem Nutzen und Abwesenheit einer inakzeptablen Toxizität oder einer symptomatischen Verschlechterung aufgrund der Krankheitsprogression nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers mit einer Toripalimab- oder Placebo-Erhaltungstherapie weiterbehandelt werden.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Zudem wurden nach Abschluss der Studie mehrere ungeplante post hoc Analysen zur langfristigen Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens über 6 Jahre (basierend auf Erhebungen durch die Prüferin bzw. den Prüfer) durchgeführt.</p> <p>g. geplant nach dem Auftreten von 130 Progressionsereignissen</p> <p>h. durchgeführt zum ursprünglich geplanten Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (ca. 18 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin oder des 1. Patienten)</p> <p>i. ungeplanter Datenschnitt, siehe den Abschnitt zu Datenschnitten in Abschnitt I 3.2.2</p> <p>j. geplant nach dem Auftreten von 130 Todesfällen</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group-Performance Status; IRC: unabhängige Prüfkommision (Independent Review Committee); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPC: Nasopharynxkarzinom, PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: International Union Against Cancer</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
JUPITER-02	6 Zyklen à 3 Wochen Toripalimab 240 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Chemotherapie: □ Cisplatin 80 mg/m ² i. v. an Tag 1 eines Zyklus □ Gemcitabin 1000 mg/m ² i. v. an Tag 1 + 8 eines Zyklus	6 Zyklen à 3 Wochen Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Chemotherapie: □ Cisplatin 80 mg/m ² i. v. an Tag 1 eines Zyklus □ Gemcitabin 1000 mg/m ² i. v. an Tag 1 + 8 eines Zyklus
	gefolgt von Toripalimab 240 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus à 3 Wochen bis maximal 2 Jahre	gefolgt von Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus à 3 Wochen bis maximal 2 Jahre
Dosisanpassung: ■ Toripalimab / Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung aufgrund von UEs für bis zu 56 Tage möglich ^a ; Chemotherapie konnte weiter verabreicht werden ■ Gemcitabin / Cisplatin: maximal 2 Dosisreduktionen erlaubt; nach einer Dosisreduktion keine Dosissteigerung erlaubt; Unterbrechungen bis zu 42 Tage aufgrund von UEs möglich; Toripalimab / Placebo konnte weiter verabreicht werden ■ Therapieunterbrechungen der Chemotherapie sowie von Toripalimab / Placebo bei überlappender Toxizität		
Nicht erlaubte Vorbehandlung ■ systemische Chemotherapie bei metastasierter oder rezidivierter Erkrankung ■ gegen PD-1, PD-L1 oder zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierten Protein 4-Rezeptor gerichtete Therapien ■ Immuntherapie innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist) vor Randomisierung ■ systemische Kortikosteroide (> 10 mg täglich Prednisonäquivalent) innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung oder andere systemische, immunsuppressive Medikamente innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung ^b ■ antineoplastische traditionelle pflanzliche Therapie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung		
Erlaubte Begleitbehandlung ■ palliative Strahlentherapie für Nicht-Zielläsionen, wie z. B. die Behandlung von Knochenmetastasen ■ topische oder systemische Kortikosteroide, Mycophenolat oder TNF α -Hemmer zur Behandlung immunvermittelter und / oder infusionsbedingter UEs ^c ■ Prämedikation mit Antihistaminika ab Zyklus 2 ■ symptomatische Behandlung der infusionsbedingten Reaktionen nach Standardtherapie (einschließlich Sauerstofftherapie und β 2-Adrenergika)		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung ■ jegliche begleitende Krebstherapie (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, Strahlentherapie, Prüfpräparate oder pflanzliche Therapien) ■ Denosumab ^d ■ Steroide zur Prämedikation bei Patientinnen und Patienten mit Kontrastmittelallergie oder eingeschränkter Nierenfunktion für die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchungen ■ traditionelle pflanzliche Arzneimittel		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Eine Therapieunterbrechung aufgrund von UEs von > 56 Tage führte i. d. R. zum Therapieabbruch. b. Akute, niedrig dosierte, systemische immunsuppressive Medikamente (z. B. eine einmalige Dosis Dexamethason gegen Übelkeit) vor Studienbeginn sind nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor erlaubt. c. Vor der nächsten Dosis Toripalimab / Placebo war ein schrittweises Ausschleichen bis zu einer nicht immunsuppressiven Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) erforderlich. d. Patientinnen und Patienten, die vor Studieneinschluss Denosumab erhalten haben, mussten stattdessen ein Bisphosphonat während der Studie erhalten.	
CT: Computertomografie; i. v. intravenös; NPC: Nasopharynxkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis		

I 3.2.1 Studiendesign

Die JUPITER-02 Studie ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. In die Studie wurden ausschließlich asiatische erwachsene Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC eingeschlossen, die keine vorherige systemische Chemotherapie des rezidierten oder metastasierten NPC erhalten hatten. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand gemäß einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 und 1 sein.

Insgesamt wurden 289 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin (N = 146) oder Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (N = 143) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 oder 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert).

Die Behandlung mit Toripalimab im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation [7]. Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils Cisplatin + Gemcitabin. Beide Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, somit ergibt sich auch keine direkte Empfehlung für die Dosierung und Dauer der Behandlung aus den Fachinformationen [8,9]. Es existiert keine deutsche Leitlinie für die Behandlung des NPC. Internationale Leitlinien empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Chemotherapie mit Cisplatin + Gemcitabin. Die Dosierung und das Therapieschema von Cisplatin + Gemcitabin in der Zulassungsstudie JUPITER-02 entsprechen denen der Studien, auf die sich die Leitlinien beziehen [10-16], ebenso wie dem durch den pU in Modul 3 A zitierten Behandlungsleitfaden des National Health Service (NHS) [17]. Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte für 6 Zyklen. Nach Abschluss der Chemotherapie war die Behandlung mit Toripalimab oder Placebo bis maximal 2 Jahre oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zur

Krankheitsprogression, zum Widerruf der Einverständniserklärung, nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers, zum Tod oder Studienende vorgesehen. Eine Weiterbehandlung mit Toripalimab oder Placebo über die radiologisch bestätigte Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 [RECIST v1.1]) hinaus war jedoch möglich, sofern nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand und weder eine inakzeptable Toxizität noch eine symptomatische Verschlechterung infolge der Progression vorlag.

Der primäre Endpunkt der Studie JUPITER-02 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

I 3.2.2 Datenschnitte

Die JUPITER-02 Studie ist abgeschlossen und es liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (30.05.2020): primäre PFS-Interimsanalyse, geplant nach dem Auftreten von 130 Progressionsereignissen, die Studie wurde nach dem 1. Datenschnitt entblindet
- 2. Datenschnitt (08.06.2021): zusätzliche PFS-Analyse, durchgeführt zum ursprünglich geplanten Zeitpunkt der PFS-Interimsanalyse (18 Monate nach Randomisierung der 1. Patientin oder des 1. Patienten)
- 3. Datenschnitt (08.05.2022): ungeplante finale Sicherheitsanalyse
- 4. Datenschnitt (18.11.2022): finale Analyse des Gesamtüberlebens, geplant nach dem Auftreten von 130 Todesfällen, und gleichzeitig Studienende (last Patient last Visit)

Zudem lässt sich den Studienunterlagen entnehmen, dass die Prüferinnen und Prüfer nach dem finalen Datenschnitt vom 18.11.2022 und dem Studienende weiterhin Daten zum Gesamtüberleben erhoben haben und diese zu mehreren, nicht geplanten Zeitpunkten ausgewertet wurden, zuletzt laut Angaben des pU am 24.06.2025.

Der pU legt in Modul 4 A für das Gesamtüberleben Ergebnisse zu allen Datenschnitten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 4. Datenschnitt herangezogen, da es sich hierbei um die letzte präspezifizierte Analyse handelt.

Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Ergebnisse zum 1. und 2. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen legt der pU Ergebnisse zum 1., 2. und 3. Datenschnitt vor. Damit liegen entgegen der Modulanforderungen zum finalen Datenschnitt (4. Datenschnitt vom 18.11.2022) ausschließlich Analysen zum Gesamtüberleben, nicht aber zu den weiteren Endpunkten vor. Der pU begründet dies nicht. Allerdings ist dieses Vorgehen in der vorliegenden Situation adäquat. Dies wird im Folgenden erläutert.

Da die letzte Dosis von Toripalimab am 18.11.2021 verabreicht wurde, gilt für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zum 3. Datenschnitt, dass keine Patientinnen und Patienten mehr unter Beobachtung standen (siehe Abschnitt I 3.2.3) und damit keine weiteren Ereignisse eintreten können.

Für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt der pU in Modul 4 A an, diese bis zum 2. Datenschnitt erhoben und analysiert zu haben. Aus den Studienunterlagen geht dies jedoch nicht hervor, sodass unklar bleibt, ob nach dem 2. Datenschnitt weitere Erhebungen stattgefunden haben. In der Studie JUPITER-02 wurde die letzte Patientin bzw. der letzte Patient im Januar 2020 eingeschlossen. Somit standen alle Patientinnen und Patienten zum 2. Datenschnitt mindestens 17 Monate unter Beobachtung. Dies entspricht einer Erhebung der Fragebogen zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 zu Zyklus 24, zu dem laut pU noch 69 vs. 9 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Vergleichsarm) einen Fragebogen ausgefüllt hatten. Weiterhin ist für den Großteil der Items des EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-H&N35 eine 1. Verschlechterung frühzeitig aufgetreten (siehe I Anhang B.2 und I Anhang B.3). Insgesamt ist in der vorliegenden Datensituation selbst bei einer Erhebung über den 2. Datenschnitt hinaus, nicht davon auszugehen, dass eine Auswertung zu einem späteren Zeitpunkt der Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu relevanten Änderungen in den Effektschätzungen geführt hätte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen die Auswertungen zum 3. Datenschnitt und für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertungen zum 2. Datenschnitt herangezogen.

I 3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
JUPITER-02	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) ^a	bis zu inakzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression, Tod oder Widerruf der Einverständniserklärung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) ^a	bis zu inakzeptabler Toxizität, Krankheitsprogression, Tod oder Widerruf der Einverständniserklärung
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 60 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
a. gemäß abweichenden Angaben des pU in Modul 4 A: Erhebung und Analyse bis zum 2. Datenschnitt; aus den Studienunterlagen geht dies nicht hervor EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (für Nebenwirkungen zuzüglich bis zu 60 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

13.2.4 Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 143
JUPITER-02		
Alter [Jahre], MW (SD)	46 (11)	50 (10)
Geschlecht [w / m], %	15 / 85	19 / 81
Abstammung, n (%)		
weiß	0 (0)	0 (0)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
asiatisch	146 (100)	143 (100)
andere	0 (0)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.
ECOG-PS zu Baseline gemäß IWRS, n (%)		
0	83 (57)	80 (56)
1	63 (43)	63 (44)
aktueller oder früherer Zigarettenkonsum, n (%)		
ja	76 (52)	59 (41)
nein	70 (48)	84 (59)
Histologie, n (%)		
nicht-keratinisiert, undifferenziert (WHO Typ III)	131 (90)	130 (91)
nicht-keratinisiert, differenziert (WHO Typ II)	2 (1)	6 (4)
keratinisiertes Plattenepithelkarzinom (WHO Typ I)	1 (< 1)	2 (1)
NPC, nicht klassifiziert	2 (1)	1 (< 1)
nicht-keratinisiertes Karzinom, nicht klassifiziert	10 (7)	3 (2)
andere	0 (0)	1 (< 1)
Krankheitsstadium zu Baseline gemäß CRF, n (%)		
rezidivierend	85 (58)	87 (61)
Art des Rezidivs ^b		
nur lokales Rezidiv	19 (13)	20 (14)
Fernrezidiv	66 (45)	65 (46)
unbekannt ^c	0 (0)	2 (1)
primär metastasiert	61 (42)	56 (39)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 143
Lokalisation von Metastasen zu Baseline ^d , n (%)		
Leber	61 (42)	57 (40)
Lunge	59 (40)	56 (39)
Knochen	60 (41)	55 (39)
andere	123 (84)	124 (87)
jegliche vorherige Krebstherapie, n (%)		
Strahlentherapie	85 (58)	87 (61)
gleichzeitige Chemo- und Strahlentherapie	65 (45)	68 (48)
neoadjuvant	54 (37)	49 (34)
adjuvant	24 (16)	21 (15)
Operation	38 (26)	43 (30)
EBV-DNA-Level, n (%)		
< 2000 IU/ml	54 (37)	54 (38)
≥ 2000 IU/ml	92 (63)	89 (62)
Therapieabbruch, n (%) ^e	94 (64) ^f	112 (78) ^f
Studienabbruch, n (%) ^g	70 (48)	86 (60)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben.</p> <p>b. Nur lokales Rezidiv wurde von Stadium I bis Stadium IVA definiert und entferntes Rezidiv wurde als IVB basierend auf dem Stadium der Krankheit zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung definiert.</p> <p>c. Die 2 Patientinnen und Patienten wurden nicht mit NPC diagnostiziert. Jeweils 1 Patientin bzw. ein Patient wurde mit Darmkrebs bzw. mit Rhabdomyosarkom diagnostiziert.</p> <p>d. Das metastatische Organ basiert auf dem Auftreten von Läsionsorten der Ziel- oder Nicht-Zielläsionen beim Screening.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (38 % vs. 62 %), UEs (11 % vs. 4 %). Darüber hinaus haben 36 % vs. 22 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>f. eigene Berechnungen</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten und den Datenschnitt vom 18.11.2022): Widerruf der Einverständniserklärung (3 % vs. 1 %), Lost to Follow-up (5 % vs. 6 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (39 % vs. 53 %). Zusätzlich haben 52 % bzw. 40 % der Patientinnen und Patienten die Studie wie geplant beendet.</p> <p>CRF: Case Report Form; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IWRS: Interactive Web-Response-System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPC: Nasopharynxkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der JUPITER-02 Studie weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 46 bzw. 50 Jahre alt, überwiegend männlich (85 % bzw. 81 %) und ausschließlich asiatischer Abstammung. In beiden Studienarmen wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ein nicht keratinisierendes, undifferenziertes NPC (Weltgesundheitsorganisation [WHO] Typ III) (90 % bzw. 91 %) auf. Bei etwa 2 Dritteln der Patientinnen und Patienten lag der Epstein-Barr-Virus (EBV)-DNA Titer ≥ 2000 IU/ml. Ca. 40 % der Patientinnen und Patienten befand sich zu Studienbeginn im primär metastasierten Stadium.

Die Therapie wurde häufiger im Vergleichsarm abgebrochen (78 %) als im Interventionsarm (64 %). In beiden Studienarmen war der Hauptgrund für den vorzeitigen Therapieabbruch das Auftreten einer Krankheitsprogression (62 % im Vergleichsarm vs. 38 % im Interventionsarm). Die Studie abgebrochen haben 48 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 60 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Diese Angaben umfassen auch Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (39 % vs. 53 %).

I 3.2.5 Limitationen der JUPITER-02 Studie

Konsolidierende Bestrahlung

Der G-BA weist darauf hin, dass gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen wird. Eine entsprechende Strahlentherapie sollte geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen. Ebenso wird in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des European Reference Networks for Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) zur Diagnostik und Behandlung des NPC für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem NPC eine begleitende lokoregionäre Strahlentherapie zur Konsolidierung des Behandlungseffektes einer systemischen Therapie bzw. Verlängerung der Lebensdauer empfohlen [13]. Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten Studie bei Patientinnen und Patienten mit de novo metastasiertem NPC [18].

In der JUPITER-02 Studie wiesen etwa 40 % der Patientinnen und Patienten ein neu diagnostiziertes metastasiertes NPC auf. Laut Studienplanung war jedoch jegliche begleitende Krebstherapie, einschließlich Strahlentherapie, während der Studie nicht erlaubt. Dies spiegelt sich entsprechend in den Ergebnissen der Studie wider. Lediglich 2 Patientinnen bzw. Patienten (< 1 %) erhielten während der Studie eine begleitende Strahlentherapie (1 zur Bestrahlung von Knochenläsionen und 1 als palliative Strahlentherapie). Weitere Informationen dazu, wie in der Studie vorgegangen wurde, wenn eine konsolidierende, lokoregionäre Bestrahlung gemäß der Empfehlung der Leitlinien angezeigt war und wie groß der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Studie war, die von einer solchen hätten profitieren können, liegen nicht vor. Der fehlende Einsatz einer konsolidierenden Bestrahlung

kann sich auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte inklusive des Gesamtüberlebens auswirken, dies wird entsprechend bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse berücksichtigt.

Palliative Bestrahlung und Verfügbarkeit von Bisphosphonaten

Die S3-Leitlinie zu supportiver Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten empfiehlt zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen eine Therapie mit Bisphosphonaten oder dem Receptor-Activator-of-NF- κ B-Ligand(RANK-L)-Inhibitor Denosumab unter Berücksichtigung der vorliegenden Entität [19]. Ebenso wird eine palliative Bestrahlung der Knochenmetastasen empfohlen. Diese kann parallel zur Therapie mit Bisphosphonaten / RANK-L-Inhibitoren durchgeführt werden.

Gemäß Studienplanung war die begleitende Behandlung mit Bisphosphonaten zur Behandlung von Knochenmetastasen zulässig, während die Behandlung mit dem RANK-L-Inhibitor Denosumab nicht erlaubt war. Patientinnen und Patienten, die vor Studieneinschluss Denosumab erhalten haben, mussten stattdessen auf ein Bisphosphonat während der Studie wechseln. Weitere Informationen, wie viele Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn Denosumab erhalten haben, liegen nicht vor. Bei 40 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lagen zu Baseline Knochenmetastasen vor und 24 % erhielten im Verlauf der Studie Bisphosphonate als Begleittherapie. Insgesamt bleibt unklar, weshalb ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen im Studienverlauf keine Bisphosphonate erhalten hat.

Ebenso bestehen Unsicherheiten dazu, inwieweit in der Studie JUPITER-02 der uneingeschränkte Einsatz einer palliativen Strahlentherapie möglich war. In der JUPITER-02 Studie war eine palliative Strahlentherapie (z. B. zur Behandlung von Knochenmetastasen) erlaubt, sofern es sich dabei um eine Nicht-Zielläsion handelte. Informationen zur Lokalisation der Zielläsionen liegen nicht vor. Insgesamt hat nur 1 Patientin bzw. ein Patient eine palliative Strahlentherapie im Studienverlauf erhalten (siehe oben).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Laut WHO kann das NPC in drei histologische Subtypen unterteilt werden: keratinisierend (Typ I), nicht keratinisierend, differenziert (Typ II) und nicht keratinisierend, undifferenziert (Typ III). Die Häufigkeiten dieser Subtypen variieren regional. In Asien werden etwa 97 % der Tumore den Typen II und III zugeordnet und es besteht eine starke Assoziation mit dem EBV [20-22]. Verschiedene in nicht endemischen Gebieten durchgeführte Studien zeigen, dass der Anteil an Typ I NPC in diesen Regionen bei etwa 12 % lag [23,24].

Die JUPITER-02 Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Der Anteil von an Typ I erkrankten Patientinnen und Patienten lag lediglich bei 1 %, während der Anteil an Typ II und Typ III Erkrankungen bei etwa 93 % lag. Darüber hinaus lag bei etwa 2 Drittel der Patientinnen

und Patienten eine EBV-Infektion (EBV-DNA \geq 2000 IU/ml) vor. Zwar liegen den Angaben des pU in Modul 4 A zufolge keine Hinweise auf eine verminderte Wirksamkeit von Toripalimab für den Typ I vor (siehe weitere Ausführungen des pU hierzu in Abschnitt I 3.2.9). Aufgrund des im Vergleich zu nicht endemischen Regionen verschwindend geringen Anteils von Typ I NPC und des relativen hohen Anteils mit EBV-Assoziation verbleiben Unsicherheiten, ob die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vollständig übertragbar sind.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Unsicherheiten zur konsolidierenden Strahlentherapie, supportiven Begleittherapien und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext können Auswirkungen auf verschiedene Endpunktkategorien haben und führen zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit der Ergebnisse (siehe Abschnitt I 4.2).

I 3.2.6 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N ^a = 143
JUPITER-02		
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Min; Max]	15,1 [0,7; 24,7]	8,6 [0,7; 23,3]
Mittelwert (SD)	14,8 (8,8)	9,5 (5,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [Min; Max]	36,7 [1,0; 47,4]	31,0 [0,2; 48,3]
Mittelwert (SD)	31,5 (12,6)	28,7 (13,0)
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35) ^d		
Median [Min; Max]	14,6 [0,03; 24,1]	7,9 [0,03; 22,6]
Mittelwert (SD)	14,2 (8,8)	8,9 (5,1)
Nebenwirkungen ^e		
Median [Min; Max]	16,4 [1,0; 26,0]	9,9 [0,2; 24,6]
Mittelwert (SD)	16,1 (8,9)	10,8 (5,1)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. b. Es erfolgte eine eigene Umrechnung von Wochen in Monate (Wochen x 7 x 12 / 365,25). c. Definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, dem Studienende oder dem Datum des Datenschnitts, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 18.11.2022. d. zum Datenschnitt vom 08.06.2021 e. zum Datenschnitt vom 08.05.2022 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35		

In der JUPITER-02 Studie war die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm etwa 6 Monate länger als im Vergleichsarm (15,1 Monate vs. 8,6 Monate).

Die mediane und mittlere Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt vom 18.11.2022) zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Im Gegensatz dazu weichen die medianen Beobachtungsdauern für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Nebenwirkungen deutlich voneinander ab, da die medianen Beobachtungsdauern des Vergleichsarms 54,1 % bzw. 60,4 % der Mediane der

Beobachtungsdauern des Interventionsarms entsprechen. Darüber hinaus waren die Beobachtungsdauern dieser Endpunkte in beiden Armen gegenüber der Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens verkürzt, da sie an das Behandlungsende (für Nebenwirkungen zuzüglich 60 Tage) gekoppelt waren.

I 3.2.7 Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
JUPITER-02		
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie (Datenschnitt: 18.11.2022)	82 (56)	106 (74)
1. Folgetherapie		
Pyrimidinanaloga	36 (25)	64 (45)
Capecitabin	21 (14)	41 (29)
Gimeracil; Oteracil; Tegafur	7 (5)	8 (6)
Gemcitabin	2 (1)	4 (3)
Tegafur; Uracil	2 (1)	3 (2)
Tegafur	1 (< 1)	3 (2)
monoklonale Antikörper	19 (13)	28 (20)
Camrelizumab	6 (4)	11 (8)
monoklonale Antikörper	4 (3)	6 (4)
Sintilimab	3 (2)	3 (2)
Nimotuzumab	1 (< 1)	4 (3)
Toripalimab	3 (2)	1 (< 1)
Taxane	13 (9)	25 (18)
Paclitaxel	4 (3)	11 (8)
Docetaxel	2 (1)	7 (5)
nab-Paclitaxel	4 (3)	5 (4)
Paclitaxel-Liposom	3 (2)	2 (1)
Proteinkinasehemmer	16 (11)	15 (11)
Apatinib Mesylat	11 (8)	10 (7)
Apatinib	1 (< 1)	4 (3)
Famitinib	3 (2)	0 (0)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
	Platinverbindungen	7 (5)
Cisplatin	5 (3)	11 (8)
Nedaplatin	0 (0)	7 (5)
nicht näher klassifizierte Wirkungsgruppe (ATC)	11 (8)	10 (7)
Strahlentherapie	6 (4)	9 (6)
Prüfpräparat	5 (3)	1 (< 1)

a. Folgetherapien wurden gemäß WHODrug Global Mar2020 klassifiziert. Bei der Zusammenfassung nach ATC-Wirkstoffklasse und bevorzugtem Wirkstoffnamen wurde jede Patientin bzw. jeder Patient nur einmal gezählt, auch bei mehreren Ereignissen.

b. Entsprechend der Angabe des pU in Modul 4 A wurde die nächsthöhere verfügbare Ebene verwendet, sofern die ATC-Wirkstoffklasse auf Ebene 4 nicht verfügbar war.

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation

In der JUPITER-02 Studie waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 18.11.2022) haben 56 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 74 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhalten. Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression legt der pU zu diesem Datenschnitt nicht vor. Somit bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten einen potenziellen Bedarf an einer Folgetherapie hatten. Die im Folgenden angegebenen Anteilswerte der Folgetherapien beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten.

In beiden Behandlungsarmen waren Chemotherapien die am häufigsten eingesetzten 1. antineoplastischen Folgetherapien (Pyrimidinanaloge, Taxane, Platinverbindungen). Außerdem haben 13 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Immuntherapie als 1. Folgetherapie erhalten. Die Daten zu allen Folgetherapien zeigen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Immuntherapie als Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen im Verlauf gestiegen ist (32 % vs. 40 %). Außerdem haben 6 bzw. 9 Patientinnen und Patienten eine Strahlentherapie als Folgetherapie erhalten.

Laut den internationalen Leitlinien gibt es keine Standardtherapie für die Zweit- und Drittlinienbehandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet [10,13,14]. Als Behandlungsoptionen werden Immun- und Chemotherapien sowie Strahlentherapie oder Resektion zur Behandlung von Metastasen genannt. Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten in der JUPITER-02 Studie im relevanten Ausmaß wirksame Folgetherapien vorenthalten wurden.

13.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
JUPITER-02	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	ja	niedrig
a. Protokollgemäße Entblindung nach der ersten PFS-Interimsanalyse (1. Datenschnitt vom 30.05.2020) für sowohl Patientinnen und Patienten als auch behandelnde Personen. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ist auf Endpunktebene grundsätzlich möglich. PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie JUPITER-02 als niedrig eingestuft.

13.2.9 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der JUPITER-02 Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Er begründet dies mit der Einschätzung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die auf Basis der Studiendaten die Zulassung von Toripalimab in Europa erteilt habe. Die Entscheidung über die Zulassung beruhe darauf, dass die biologischen Merkmale des NPC sowie der Wirkmechanismus von Programmed Cell Death Protein-1(PD-1)-Inhibitoren wie Toripalimab populationsübergreifend vergleichbar und unabhängig von ethnischer Herkunft wirksam seien, was bereits in zahlreichen Tumorentitäten weltweit bestätigt worden sei. Darüber seien die in der Studie beobachteten Überlebensvorteile konsistent mit Ergebnissen anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Pembrolizumab, die auch in europäischen Populationen erfolgreich eingesetzt

werden würden. Außerdem verweist er darauf, dass der in Europa häufigere als in Asien vorkommende keratinisierende Subtyp von NPC in der Studie zwar unterrepräsentiert sei, es aber keine Hinweise auf eine verminderte Wirksamkeit in dieser Population gäbe.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch den Abschnitt zu Limitationen der Studie in Abschnitt I 3.2.5.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Head and Neck 35 (H&N35)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Endpunkte								
	Gesamüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^a	Pneumonie (PT, schwere UEs ^a)
JUPITER-02	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	ja
a. Schwere UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 . b. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis									

Anmerkungen zu Endpunkten

Patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Operationalisierungen patientenberichteter Endpunkte

Der pU legt in Modul 4 A für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35) jeweils post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung und zur 1. Verbesserung um ≥ 10 Punkte vor. Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwarteten progredienten Krankheitsverlaufs sind für die vorliegende Nutzenbewertung Auswertungen zur 1. Verschlechterung relevant.

Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35

Der pU legt in Modul 4 A für den patientenberichteten Endpunkt Symptomatik Ergebnisse zu 15 Skalen vor, die mit dem EORTC QLQ-H&N35 erhoben wurden. Diese umfassen Einzel- und Multi-Item-Skalen, welche zum Großteil auf einer Skala von 1 („nicht auftretend“) bis 4 („sehr stark auftretend“) bewertet werden sollten. Der EORTC QLQ-H&N35 umfasst des Weiteren auch 4 Skalen, für die die Patientenrelevanz nicht sicher gegeben ist. Hierbei handelt es sich um die Skalen Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmittelleinnahme, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme. Bei diesen Skalen wird lediglich eine Ja- / Nein-Abfrage durchgeführt, ob die Patientinnen und Patienten in den vergangenen 7 Tagen Schmerzmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel eingenommen haben bzw. ob es zu einer

Gewichtszunahme bzw. -abnahme gekommen ist, ohne dass die Patientinnen und Patienten die entsprechende Belastung bewerten. Aus diesem Grund werden diese Skalen nur ergänzend dargestellt.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Operationalisierung Abbruch wegen UEs

Der pU zeigt in Modul 4 A nur die UEs, die zum Therapieabbruch von Toripalimab bzw. Placebo führten, während die Ereignisse, die zum Abbruch der Chemotherapiekomponenten führten, nicht berücksichtigt werden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und die relevante Operationalisierung („Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente“) liegt für die Nutzenbewertung nicht vor. Gemäß Modulvorlage ist die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs vollständig vorzulegen. Aus diesem Grund werden die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse der Studie JUPITER-02 für den Endpunkt Abbruch wegen UEs als nicht geeignet angesehen und nicht zur Bewertung herangezogen.

Operationalisierung immunvermittelter UEs (SUEs und schwere UEs)

Die Endpunkte immunvermittelte UEs (SUEs und schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sind für die Bewertung eines Immuncheckpoint-Inhibitors wie auch Toripalimab von besonderer Bedeutung. Der Stellenwert dieser für Immuncheckpoint-Inhibitoren spezifischen UEs ist allgemein anerkannt und zeigt sich beispielsweise auch darin, dass die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) in der aktuellen Version ihrer Leitlinie zur Supportiven Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten ein eigenes Kapitel zur Prävention, Diagnostik und Behandlung von immunvermittelten UEs aufgenommen hat [19]. Bei immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) handelt es sich um patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die in der Vergangenheit bei der Bewertung von Wirkstoffen dieser Wirkstoffgruppe regelhaft herangezogen wurden.

Der pU legt in Modul 4 A für die immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) keine Ergebnisse zu den Gesamtraten vor. Stattdessen stellt er in Modul 4 A lediglich isoliert die Ergebnisse zu immunbedingter Myokarditis und Leberfunktionsstörung als a priori definierte UEs von besonderem Interesse (UESI) dar, die sich jeweils von 1 bevorzugten Begriff (PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) ableiten. Eine umfassende Abbildung der Gesamtrate immunvermittelter UEs ist damit nicht gegeben.

In den Studienunterlagen liegen des Weiteren Ergebnisse zu vom Prüfarzt erhobenen immunvermittelten UEs und zu durch den Sponsor bestimmten immunvermittelten UEs vor. Die durch den Sponsor bestimmten immunvermittelten UEs wurden entsprechend der Angaben im Studienbericht zunächst anhand einer prädefinierte PT-Liste identifiziert, in

weiteren Schritten aber an verschiedene Bedingungen geknüpft (direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation, Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden).

Keine der beiden Operationalisierungen ist in dieser Form für die Nutzenbewertung geeignet. Durch die Verknüpfung der Erhebung der immunvermittelten UEs an Bedingungen (Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Einschätzung des Prüfpersonals) ist nicht gesichert, dass die immunvermittelten UEs vollständig und hinreichend erfasst werden. Insgesamt stehen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung zur Verfügung.

Für eine umfassende Nutzenbewertung wäre stattdessen eine Auswertung aller aufgetretenen Ereignisse entsprechend der in den Studienunterlagen beschriebenen prädefinierten Liste von MedDRA PTs für immunvermittelte UEs erforderlich. Dabei sollten alle entsprechenden Ereignisse unabhängig von zusätzlichen Bedingungen berücksichtigt werden. Zudem sollten aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Abschnitt I 3.2.6) Ereigniszeitanalysen für die immunvermittelten UEs (SUEs und schwere UEs) vorgelegt werden.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs ^a	Pneumonie (PT, schwere UEs ^a)
JUPITER-02	N	N	H ^{b, c}	H ^{b, c}	H ^b	H ^b	– ^d	– ^d	– ^d	H ^b

a. Schwere UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung
 c. nach Entblindung (30.05.2020) fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35, wird als hoch eingeschätzt. Maßgeblicher Grund hierfür ist die unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung. Dies resultiert vor allem aus den durch Krankheitsprogression hervorgerufenen Behandlungs- und daraus resultierenden Beobachtungsabbrüchen. Außerdem führte die Entblindung der Studie zum 1. Datenschnitt vom 30.05.2020 ab diesem Zeitpunkt zur fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt der Entblindung die Behandlung mit der Chemotherapie bei allen Patientinnen und Patienten beendet war und die Patientinnen und Patienten bereits für mindestens 5 Monate unter Beobachtung standen, dies entspricht ca. 9 Erhebungen der patientenberichteten Endpunkte. Dieser Aspekt wirkt sich somit erst im späteren Verlauf der Erhebung und nicht für alle Patientinnen und Patienten aus.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen wie bereits bei

den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben jeweils als hoch bewertet.

Für Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1). Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von dem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Gesamtüberleben, bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der konsolidierenden Strahlentherapie, der Einschränkungen supportiver Begleittherapien ebenso wie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt I 3.2.5). Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten eingeschränkt. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie JUPITER-02 gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin mit Placebo + Cisplatin + Gemcitabin bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
JUPITER-02					
Mortalität (18.11.2022)					
Gesamtüberleben	146	n. e. [38,7; n. b.] 57 (39,0)	143	33,7 [27,0; 44,2] 76 (53,1)	0,63 [0,45; 0,89]; 0,008
Morbidität (08.06.2021)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)					
Fatigue	145	2,4 [1,4; 3,3] 86 (59,3)	143	1,6 [1,4; 2,4] 91 (63,6)	0,90 [0,67; 1,21]; 0,453
Übelkeit und Erbrechen	145	1,9 [1,4; 2,2] 99 (68,3)	143	1,6 [1,4; 2,1] 100 (69,9)	0,91 [0,69; 1,21]; 0,484
Schmerzen	145	– ^c 58 (40,0)	143	n. e. [4,1; n. b.] 63 (44,1)	0,82 [0,58; 1,18]; 0,279
Dyspnoe	145	16,2 [5,8; n. b.] 66 (45,5)	143	6,7 [4,1; 17,5] 70 (49,0)	0,83 [0,59; 1,18]; 0,288
Schlaflosigkeit	145	n. e. [11,6; n. b.] 59 (40,7)	143	n. e. [4,9; n. b.] 59 (41,3)	0,86 [0,60; 1,25]; 0,420
Appetitverlust	145	2,3 [1,4; 4,8] 83 (57,2)	143	2,1 [1,5; 2,3] 90 (62,9)	0,86 [0,64; 1,17]; 0,294
Verstopfung	145	n. e. [4,8; n. b.] 60 (41,4)	143	10,0 [4,2; n. b.] 65 (45,5)	0,87 [0,61; 1,24]; 0,428
Diarrhö	145	n. e. [20,3; n. b.] 48 (33,1)	143	n. e. [14,1; n. b.] 37 (25,9)	1,17 [0,76; 1,81]; 0,472

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)					
Mundtrockenheit (Xerostomie)	145	n. e. [8,0; n. b.] 57 (39,3)	143	n. e. 47 (32,9)	1,14 [0,77; 1,68]; 0,512
Gefühlsstörungen	145	3,3 [2,6; 5,1] 85 (58,6)	143	3,2 [2,2; 4,7] 82 (57,3)	0,99 [0,73; 1,34]; 0,911
Sprachprobleme	145	3,7 [2,9; 4,0] 91 (62,8)	143	2,2 [1,6; 4,3] 88 (61,5)	0,88 [0,66; 1,18]; 0,388
Husten	145	n. e. [11,7; n. b.] 57 (39,3)	143	6,4 [3,8; n. b.] 68 (47,6)	0,74 [0,52; 1,06]; 0,088
Krankheitsgefühl	145	n. e. [4,2; n. b.] 61 (42,1)	143	8,8 [2,4; n. b.] 66 (46,2)	0,82 [0,57; 1,16]; 0,253
Probleme beim Mundöffnen (Trismus)	145	22,0 [10,0; n. b.] 58 (40,0)	143	n. e. [9,4; n. b.] 58 (40,6)	0,84 [0,58; 1,22]; 0,344
Schmerzen	145	n. e. 44 (30,3)	143	n. e. [11,5; n. b.] 51 (35,7)	0,81 [0,54; 1,21]; 0,299
klebriger Speichel	145	n. e. [8,5; n. b.] 59 (40,7)	143	n. e. [3,5; n. b.] 63 (44,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,221
Schluckprobleme	145	n. e. 48 (33,1)	143	n. e. [8,0; n. b.] 55 (38,5)	0,74 [0,50; 1,10]; 0,135
Zahnprobleme	145	n. e. [6,3; n. b.] 56 (38,6)	143	20,1 [8,8; n. b.] 52 (36,4)	1,09 [0,75; 1,60]; 0,649
Ernährungs sondeneinsatz	145	n. e. 11 (7,6)	143	n. e. 8 (5,6)	1,36 [0,54; 3,38]; 0,514
<i>Nahrungsergänzungs- mitteleinnahme (ergänzend dargestellt)</i>	145	<i>n. e. [19,8; n. b.] 55 (37,9)</i>	143	<i>n. e. [3,5; n. b.] 58 (40,6)</i>	–
<i>Schmerzmitteleinnahme (ergänzend dargestellt)</i>	145	<i>n. e. 30 (20,7)</i>	143	<i>n. e. 18 (12,6)</i>	–
<i>Gewichtszunahme (ergänzend dargestellt)</i>	145	<i>3,9 [3,2; 4,80] 103 (71,0)</i>	143	<i>4,4 [3,8; 5,3] 87 (60,8)</i>	–
<i>Gewichtsabnahme (ergänzend dargestellt)</i>	145	<i>n. e. [19,3; n. b.] 50 (34,5)</i>	143	<i>n. e. [16,8; n. b.] 46 (32,2)</i>	–

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (08.06.2021)					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
globaler Gesundheitsstatus	145	9,0 [2,9; n. b.] 67 (46,2)	143	n. e. [4,0; n. b.] 63 (44,1)	1,05 [0,75; 1,49]; 0,762
körperliche Funktion	145	3,0 [2,3; 4,3] 82 (56,6)	143	2,3 [2,1; 3,0] 92 (64,3)	0,85 [0,63; 1,15]; 0,291
Rollenfunktion	145	2,8 [1,4; 4,1] 89 (61,4)	143	2,3 [1,5; 3,3] 91 (63,6)	0,97 [0,72; 1,30]; 0,784
emotionale Funktion	145	n. e. [3,8; n. b.] 61 (42,1)	143	13,8 [4,3; n. b.] 60 (42,0)	1,05 [0,73; 1,50]; 0,812
kognitive Funktion	145	3,0 [2,1; 4,4] 91 (62,8)	143	2,9 [2,1; 4,3] 86 (60,1)	1,02 [0,76; 1,37]; 0,926
soziale Funktion	145	3,9 [2,8; 11,2] 79 (54,5)	143	n. e. [4,8; n. b.] 61 (42,7)	1,32 [0,94; 1,85]; 0,108
EORTC QLQ-H&N – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b					
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	145	8,8 [3,1; n. b.] 69 (47,6)	143	3,5 [2,3; n. b.] 74 (51,7)	0,85 [0,61; 1,18]; 0,298
Probleme mit Sozialkontakten	145	3,3 [2,2; 9,4] 78 (53,8)	143	2,2 [2,0; 3,5] 90 (62,9)	0,75 [0,55; 1,01]; 0,053
verminderte Sexualität	145	3,0 [2,3; 5,3] 80 (55,2)	143	3,5 [2,1; 6,0] 79 (55,2)	1,02 [0,75; 1,40]; 0,904
Nebenwirkungen (08.05.2022)					
UEs ^e (ergänzend dargestellt)	146	0,03 [0,03; 0,07] 146 (100)	143	0,1 [0,03; 0,1] 143 (100)	–
SUEs ^e	146	n. e. [6,2; n. b.] 63 (43,2)	143	n. e. [5,1; n. b.] 61 (42,7)	0,98 [0,69; 1,39]; 0,897
schwere UEs ^{e,f}	146	0,7 [0,4; 0,9] 131 (89,7)	143	0,7 [0,5; 0,8] 129 (90,2)	1,04 [0,82; 1,33]; 0,739
Abbruch wegen UEs				keine geeigneten Daten ^g	
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)				keine geeigneten Daten ^g	

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
immunvermittelte SUEs					keine geeigneten Daten ^g
immunvermittelte schwere UEs ^f					keine geeigneten Daten ^g
Pneumonie (PT, schwere UEs ^f)	146	n. e. 17 (11,6)	143	n. e. 5 (3,5)	3,29 [1,21; 8,97]; 0,014 ^h

a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach ECOG-PS (0 oder 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) zu Baseline
 b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 c. Mediane Zeit [95 %-KI] bis zum Ereignis nicht sinnvoll interpretierbar. Die in den Kaplan-Meier-Kurven ersichtlichen, langen medianen Beobachtungsdauern treten nach einer Phase der Plateaubildung in Verbindung mit sehr geringen Anzahlen von Patientinnen und Patienten unter Risiko auf und sind daher nicht aussagekräftig (siehe I Anhang B).
 d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 e. dargestellt sind UEs, SUEs, schwere UEs ohne PT „Krankheitsprogression“
 f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 g. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 h. Die in Abbildung 32 dargestellte Effektschätzung und Testung weichen von den hier dargestellten Angaben ab. Es wird angenommen, dass die Abweichungen aus einem unstratifizierten Modell resultieren.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Gründe hierfür sind in Abschnitt I 4.2 beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei der Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, Mundtrockenheit (Xerostomie), Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Krankheitsgefühl, Probleme beim Mundöffnen (Trismus), Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme, Ernährungssondeneinsatz

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Mundtrockenheit (Xerostomie), Gefühlsstörungen, Sprachprobleme, Husten, Krankheitsgefühl, Probleme beim Mundöffnen (Trismus), Schmerzen, klebriger Speichel, Schluckprobleme, Zahnprobleme und Ernährungssondeneinsatz (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion, Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Probleme in der Öffentlichkeit zu essen, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Emotionale Funktion und kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Frauen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Männer ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Männer ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Pneumonie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonie zeigt sich bei der Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Darüber hinaus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden für diese Gruppe ist damit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≤ 50 vs. > 50 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsstadium nach einem interaktiven Web-Antwortsystem (IWRS) (rezidivierend vs. metastasiert)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
JUPITER-02						
Mortalität (18.11.2022)						
Gesamtüberleben						
Krankheitsstadium nach IWRS						
rezidivierend	83	n. e. [41,5; n. b.] 28 (33,7)	82	27,4 [21,4; 39,0] 51 (62,2)	0,45 [0,28; 0,71]	< 0,001
metastasiert	63	n. e. [31,9; n. b.] 29 (46,0)	61	44,3 [30,3; n. b.] 25 (41,0)	1,09 [0,64; 1,86]	0,748
Gesamt					Interaktion ^b :	0,010
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (08.06.2021)						
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^c						
emotionale Funktion						
Geschlecht						
männlich	123	n. e. [3,3; n. b.] 54 (43,9)	116	n. e. [8,5; n. b.] 44 (37,9)	1,26 [0,85; 1,88]	0,253
weiblich	22	n. e. [4,4; n. b.] 7 (31,8)	27	2,5 [2,1; 4,3] 16 (59,3)	0,25 [0,10; 0,65]	0,002
Gesamt					Interaktion ^b :	0,004
kognitive Funktion						
Geschlecht						
männlich	123	2,6 [1,5; 3,6] 79 (64,2)	116	3,8 [2,1; 6,9] 66 (56,9)	1,27 [0,92; 1,77]	0,145
weiblich	22	6,8 [1,6; n. b.] 12 (54,5)	27	1,5 [0,8; 2,8] 20 (74,1)	0,35 [0,17; 0,76]	0,005
Gesamt					Interaktion ^b :	0,003

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin		Placebo + Cisplatin + Gemcitabin		Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Nebenwirkungen (08.05.2022)						
Pneumonie (PT, schwere UEs ^d)						
Krankheitsstadium nach IWRS						
rezidivierend	83	n. e. 13 (15,7)	82	n. e. 1 (1,2)	13,0 [1,69; 99,46]	0,001
metastasiert	63	n. e. 4 (6,3)	61	n. e. 4 (6,6)	0,85 [0,21; 3,48]	0,825
Gesamt					Interaktion ^b :	0,034
<p>a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>b. basierend auf Interaktionstest (Interaktionsterm Subgruppe * Behandlung) eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach ECOG-PS (0 oder 1) und Krankheitsstadium (rezidivierend oder metastasiert) zu Baseline</p> <p>c. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performace Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; IWRS: Interactive Web-Response-System; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Daraus ergibt sich für

Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

emotionale Funktion und kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt jeweils eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich für diese Endpunkte für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Männer zeigt sich hingegen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Endpunkte für diese Subgruppe jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Männer ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Pneumonie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Pneumonie liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstadium vor. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Placebo + Cisplatin + Gemcitabin. Es ergibt sich für diese Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Krankheitsstadium nach IWRS		
rezidivierend	n. e. vs. 27,4 Monate HR: 0,45 [0,28; 0,71]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
metastasiert	n. e. vs. 44,3 Monate HR: 1,09 [0,64; 1,86]; p = 0,748	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	2,4 vs. 1,6 Monate HR: 0,90 [0,67; 1,21]; p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	1,9 vs. 1,6 Monate HR: 0,91 [0,69; 1,21]; p = 0,484	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	– vs. n. e. HR: 0,82 [0,58; 1,18]; p = 0,279	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	16,2 vs. 6,7 Monate HR: 0,83 [0,59; 1,18]; p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. n. e. HR: 0,86 [0,60; 1,25]; p = 0,420	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,3 vs. 2,1 Monate HR: 0,86 [0,64; 1,17]; p = 0,294	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	n. e. vs. 10,0 Monate HR: 0,87 [0,61; 1,24]; p = 0,428	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 1,17 [0,76; 1,81]; p = 0,472	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Mundtrockenheit (Xerostomie)	n. e. vs. n. e. HR: 1,14 [0,77; 1,68]; p = 0,512	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlsstörungen	3,3 vs. 3,2 Monate HR: 0,99 [0,73; 1,34]; p = 0,911	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Sprachprobleme	3,7 vs. 2,2 Monate HR: 0,88 [0,66; 1,18]; p = 0,388	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	n. e. vs. 6,4 Monate HR: 0,74 [0,52; 1,06]; p = 0,088	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsgefühl	n. e. vs. 8,8 Monate HR: 0,82 [0,57; 1,16]; p = 0,253	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme beim Mundöffnen (Trismus)	22,0 Monate vs. n. e. HR: 0,84 [0,58; 1,22]; p = 0,344	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,54; 1,21]; p = 0,299	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
klebriger Speichel	n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,56; 1,15]; p = 0,221	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schluckprobleme	n. e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,50; 1,10]; p = 0,135	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zahnprobleme	n. e. vs. 20,1 Monate HR: 1,09 [0,75; 1,60]; p = 0,649	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Ernährungssondeneinsatz	n. e. vs. n. e. HR: 1,36 [0,54; 3,38]; p = 0,514	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	9,0 Monate vs. n. e. HR: 1,05 [0,75; 1,49]; p = 0,762	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,0 vs. 2,3 Monate HR: 0,85 [0,63; 1,15]; p = 0,291	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rollenfunktion	2,8 vs. 2,3 Monate HR: 0,97 [0,72; 1,30]; p = 0,784	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion Geschlecht männlich	n. e. vs. n. e HR: 1,26 [0,85; 1,88]; p = 0,253	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	n. e. vs. 2,5 Monate HR: 0,25 [0,10; 0,65]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
kognitive Funktion Geschlecht männlich	2,6 vs. 3,8 Monate HR: 1,27 [0,92; 1,77]; p = 0,145	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	6,8 vs. 1,5 Monate HR: 0,35 [0,17; 0,76]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	3,9 Monate vs. n. e. HR: 1,32 [0,94; 1,85]; p = 0,108	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Probleme in der Öffentlichkeit zu essen	8,8 vs. 3,5 Monate HR: 0,85 [0,61; 1,18]; p = 0,298	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme mit Sozialkontakten	3,3 vs. 2,2 Monate HR: 0,75 [0,55; 1,01]; p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
verminderte Sexualität	3,0 vs. 3,5 Monate HR: 1,02 [0,75; 1,40]; p = 0,904	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,69; 1,39]; p = 0,897	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,7 vs. 0,7 Monate HR: 1,04 [0,82; 1,33]; p = 0,739	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonie (schwere UEs) Krankheitsstadium nach IWRS rezidivierend	n. e. vs. n. e. HR: 13,0 [1,69; 99,46]; HR: 0,08 [0,01; 0,59] ^d ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
metastasiert	n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,21; 3,48]; p = 0,825	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web-Response-System; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck 35; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zu Cisplatin + Gemcitabin

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstadium nach IWRS (rezidivierend) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ emotionale Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ kognitive Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pneumonie (schwere UEs) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstadium nach IWRS (rezidivierend) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
Für Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
IWRS: Interactive Web-Response-System; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Krankheitsstadium (rezidivierend vs. metastasiert) werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Folgenden nach Krankheitsstadium getrennt abgeleitet:

Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC zeigen sich weder positive noch negative Effekte. Für die Endpunkte, die einzelne Aspekte der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität (emotionale Funktion und kognitive Funktion) abbilden, bleibt aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht unklar, ob Effekte in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC vorliegen. Zudem fehlen geeignete Auswertungen zu verschiedenen UE-Endpunkten wie Abbruch wegen UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs. Insgesamt ist in der vorliegenden Datensituation für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC

Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt Pneumonie. Für die Endpunkte, die einzelne Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (emotionale Funktion und kognitive Funktion) abbilden, liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Aufgrund dieser Effektmodifikation bleibt unklar, ob Effekte in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC vorliegen. Für Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Insgesamt wird für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC in der Erstlinientherapie ein Zusatznutzen nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommenden NPC in Erstlinienbehandlung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC: Zusatznutzen nicht belegt^d ▪ Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. In die Studie JUPITER-02 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 und nur 3 Patientinnen und Patienten (1 %) mit einem keratinisierenden Typ I des NPC eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit einem Typ I NPC übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, NPC: Nasopharynxkarzinom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem, oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Shanghai Junshi Bioscience. Clinical Study Report of JS001-015-III-NPC: A Phase 3, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy For Recurrent Or Metastatic Nasopharyngeal Cancer, Version 1.0.
3. Shanghai Junshi Bioscience. A Phase III, Randomized, Placebo Controlled, Multicenter, Double-Blind Study Comparing Toripalimab Injection (JS001) Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer [online]. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03581786>.
4. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. Nat Med 2021; 27(9): 1536-1543. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01444-0>.
5. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D et al. Publisher Correction: Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. Nat Med 2022; 28(1): 214. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01673-3>.
6. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330(20): 1961-1970. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>.
7. TopAlliance Biosciences Europe. LOQTORZI 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 09.2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2023. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.
9. Accord Healthcare. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf.
10. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 15.01.2026]. URL: <https://www.nccn.org>.

11. Jin Y, Shi YX, Cai XY et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(10): 1717-1725. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1219-x>.
12. 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(29): 3273-3282. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00396>.
13. Bossi P, Chan AT, Licitra L et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(4): 452-465. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.
14. Bossi P, Chan AT, Even C et al. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol* 2023; 34(3): 247-250. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.011>.
15. 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(10054): 1883-1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-5).
16. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381(12): 1124-1135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905287>.
17. National Health Service, Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance. Cisplatin and Gemcitabine (Nasopharynx). 2023. URL: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2023/02/Cis-Gem-nasopharynx-v1.pdf>.
18. You R, Liu YP, Huang PY et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(9): 1345-1352. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1808>.
19. Onkologie L. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion 2.0; AWMF-Registernummer: 032-054OL [online]. 2025 [Zugriff: 30.01.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_2/LL_Supportive_Therapie_Langversion_2.0.pdf.

20. Wang HY, Sun BY, Zhu ZH et al. Eight-signature classifier for prediction of nasopharyngeal [corrected] carcinoma survival. J Clin Oncol 2011; 29(34): 4516-4525. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.7741>.
21. Wang HY, Chang YL, To KF et al. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma. Chin J Cancer 2016; 35: 41. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0103-5>.
22. Zech HB, Matnjani G, Schafhausen P et al. Nasopharynxkarzinom – ein aktueller Überblick über eine spezielle Tumorentität. Best Practice Onkologie 2024; 19(3): 74-83. <https://doi.org/10.1007/s11654-024-00560-w>.
23. Bossi P, Trama A, Bernasconi A et al. Nasopharyngeal cancer in non-endemic areas: Impact of treatment intensity within a large retrospective multicentre cohort. Eur J Cancer 2021; 159: 194-204. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.005>.
24. van Velsen JS, van der Vegt B, Plaat BEC et al. Nasopharyngeal carcinoma: nationwide trends in subtype-specific incidence and survival over 3 decades in a non-endemic area. J Cancer Res Clin Oncol 2024; 150(2): 49. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05547-8>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.

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](Nasopharyngeal Carcinoma) AND AREA[BasicSearch](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 Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie JUPITER-02

I Anhang B.1 Mortalität

Gesamtüberleben

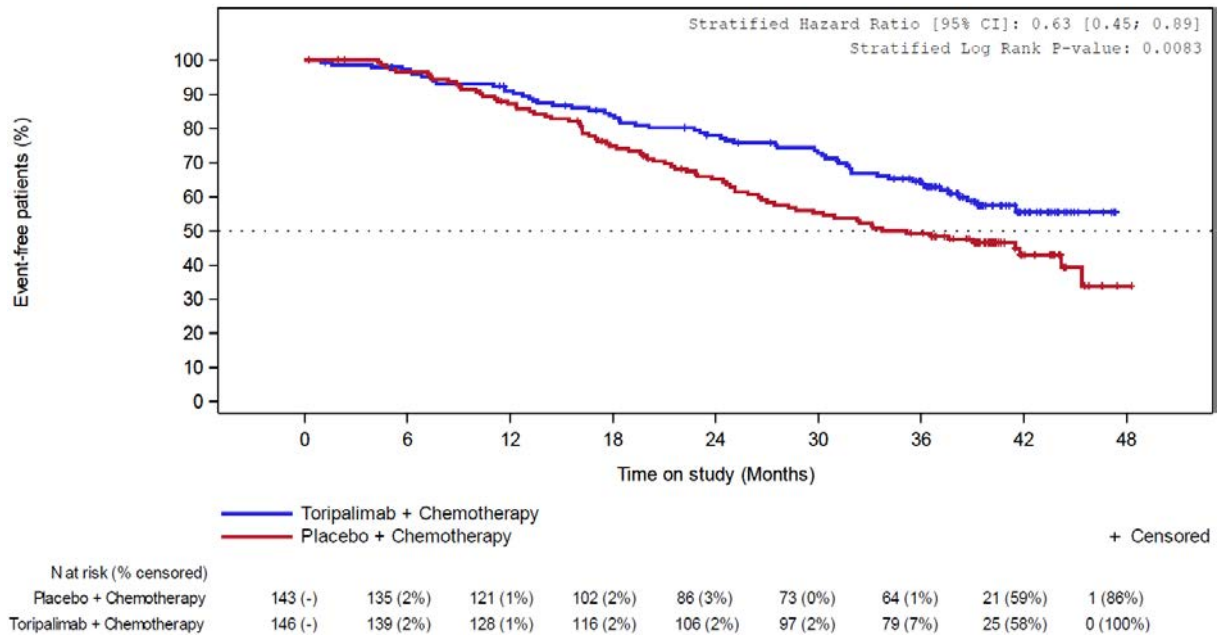


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie JUPITER-02; 4. Datenschnitt (18.11.2022)

I Anhang B.2 Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

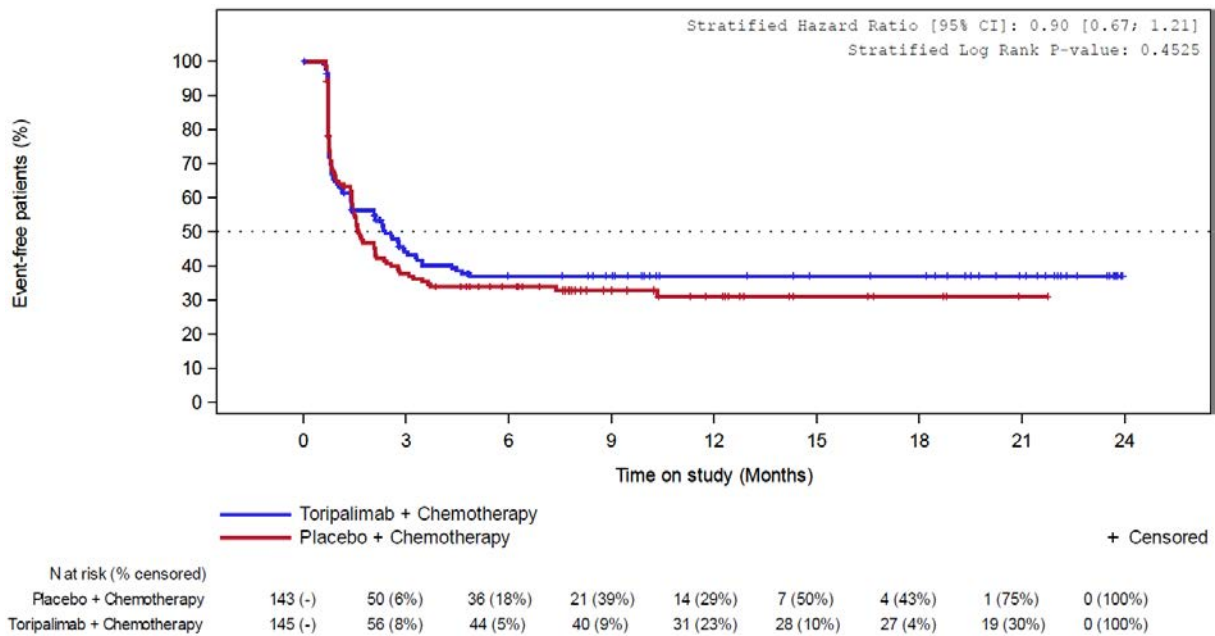


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

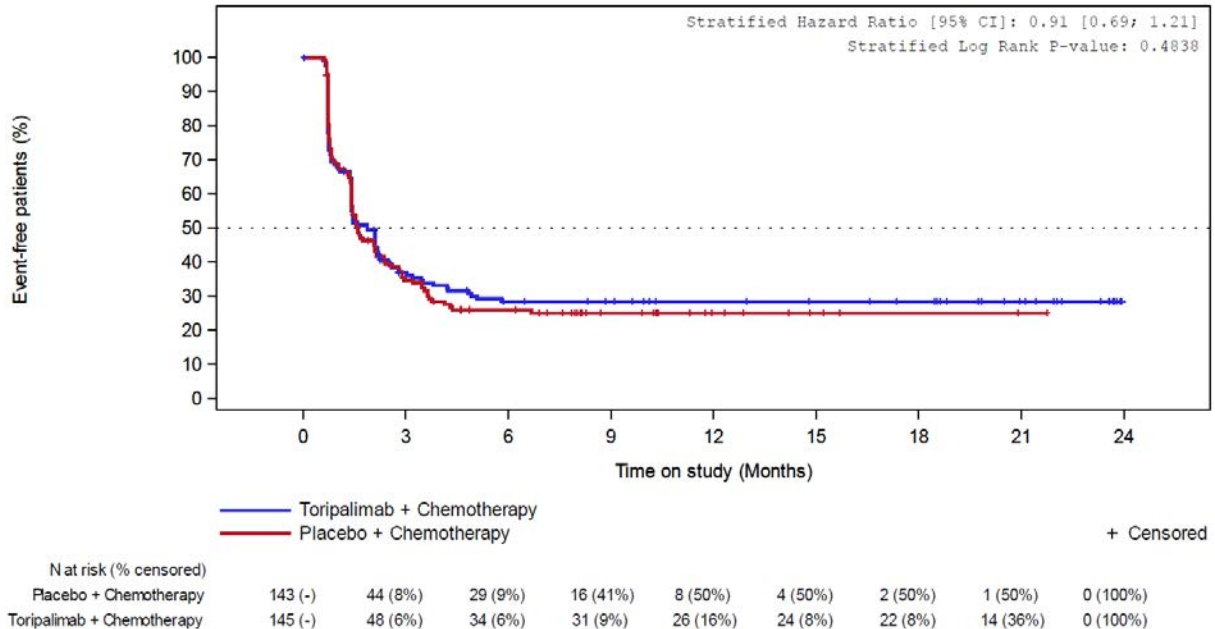


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

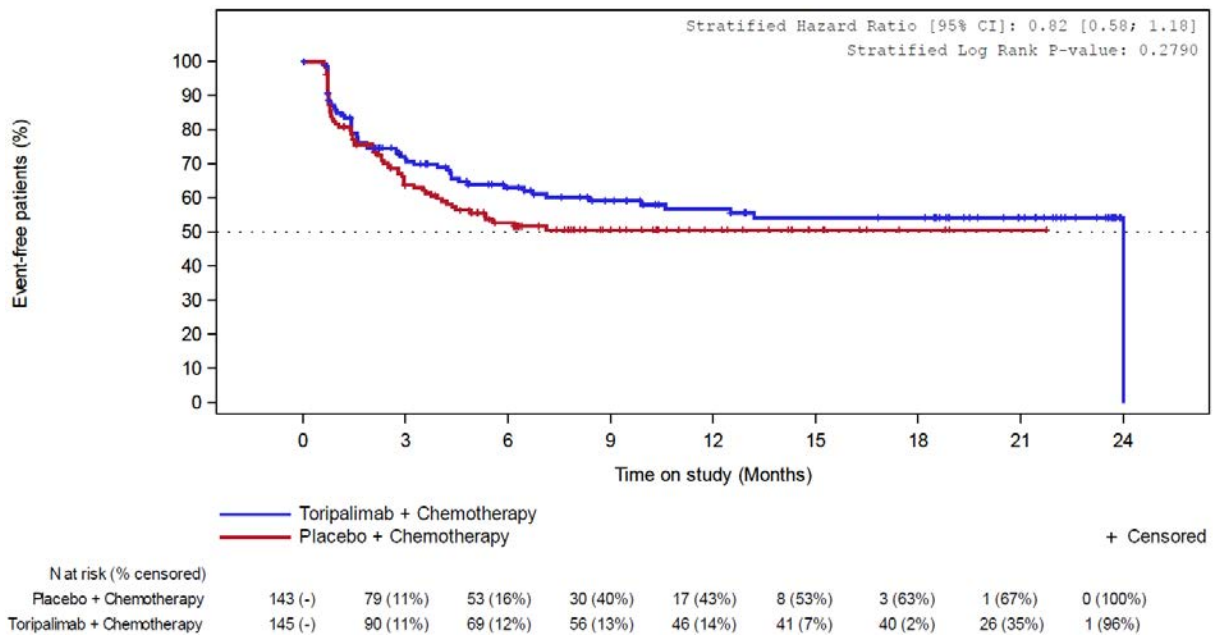


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

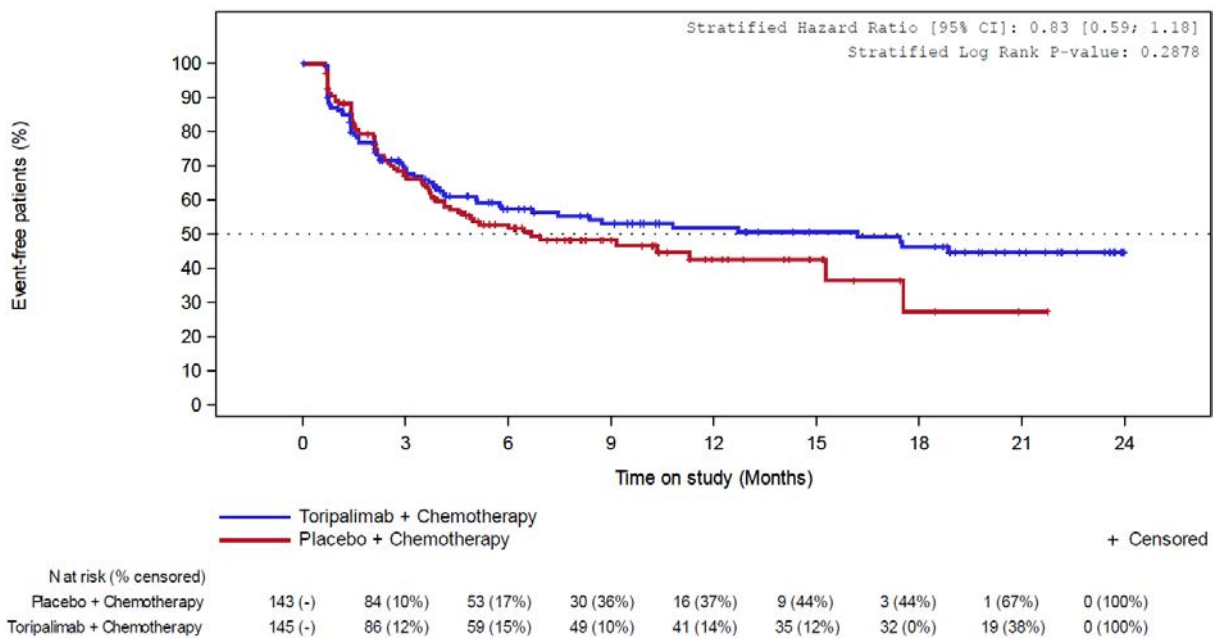
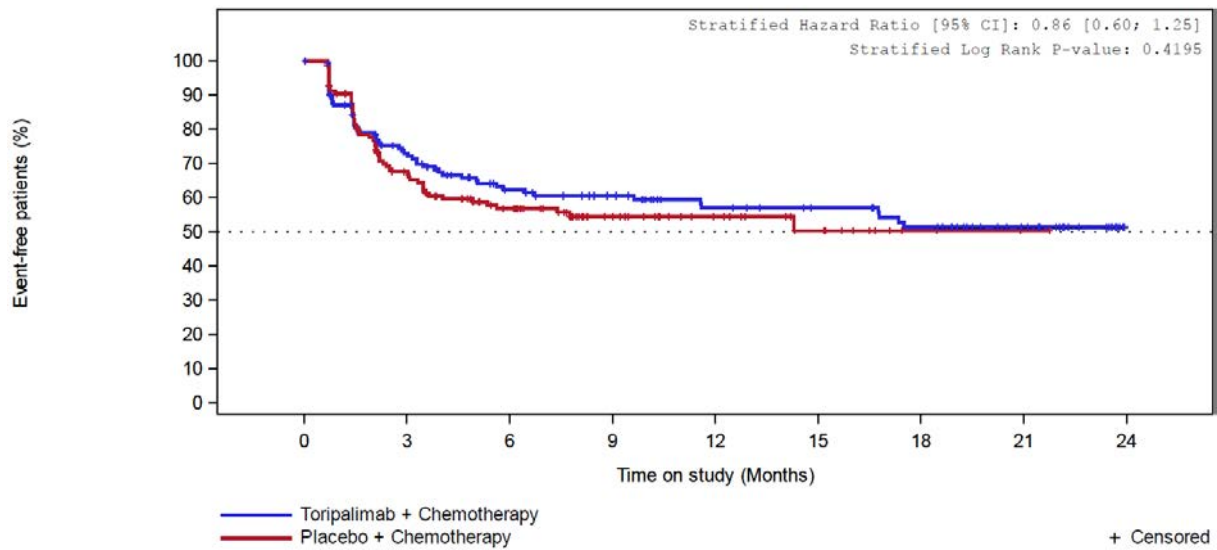
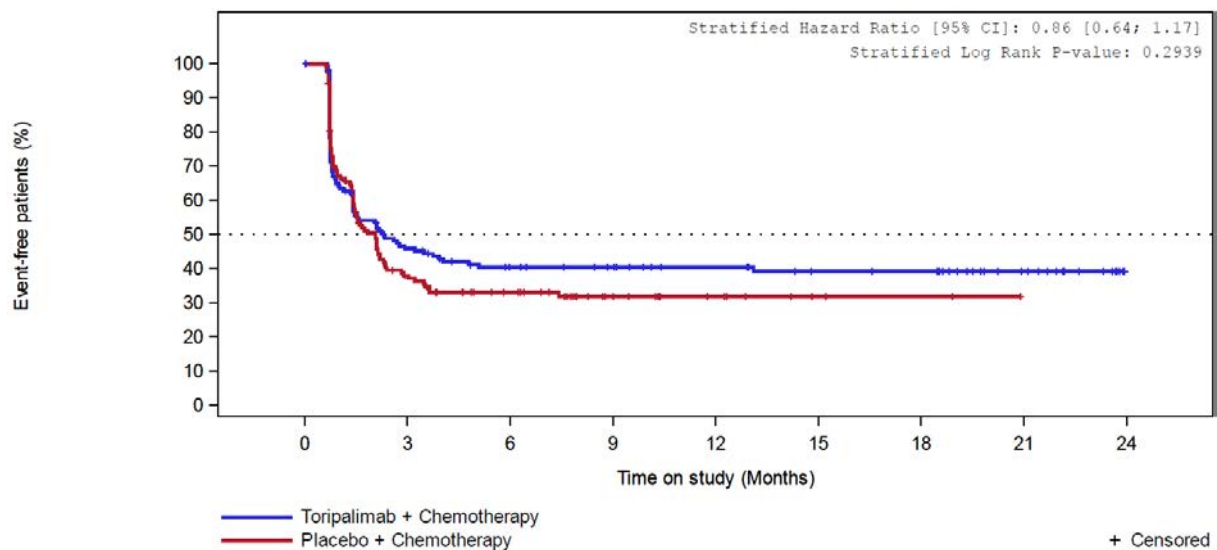


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)



N at risk (% censored)		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo + Chemotherapy	143 (-)	85 (10%)	59 (15%)	31 (44%)	19 (39%)	11 (37%)	3 (73%)	1 (67%)	0 (100%)	
Toripalimab + Chemotherapy	145 (-)	94 (10%)	70 (12%)	60 (11%)	47 (17%)	42 (11%)	36 (5%)	24 (33%)	0 (100%)	

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)



N at risk (% censored)		0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo + Chemotherapy	143 (-)	47 (9%)	31 (21%)	15 (48%)	8 (47%)	3 (63%)	2 (33%)	0 (100%)	0 (-)	
Toripalimab + Chemotherapy	145 (-)	61 (6%)	46 (13%)	41 (11%)	35 (15%)	30 (11%)	29 (3%)	17 (41%)	0 (100%)	

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

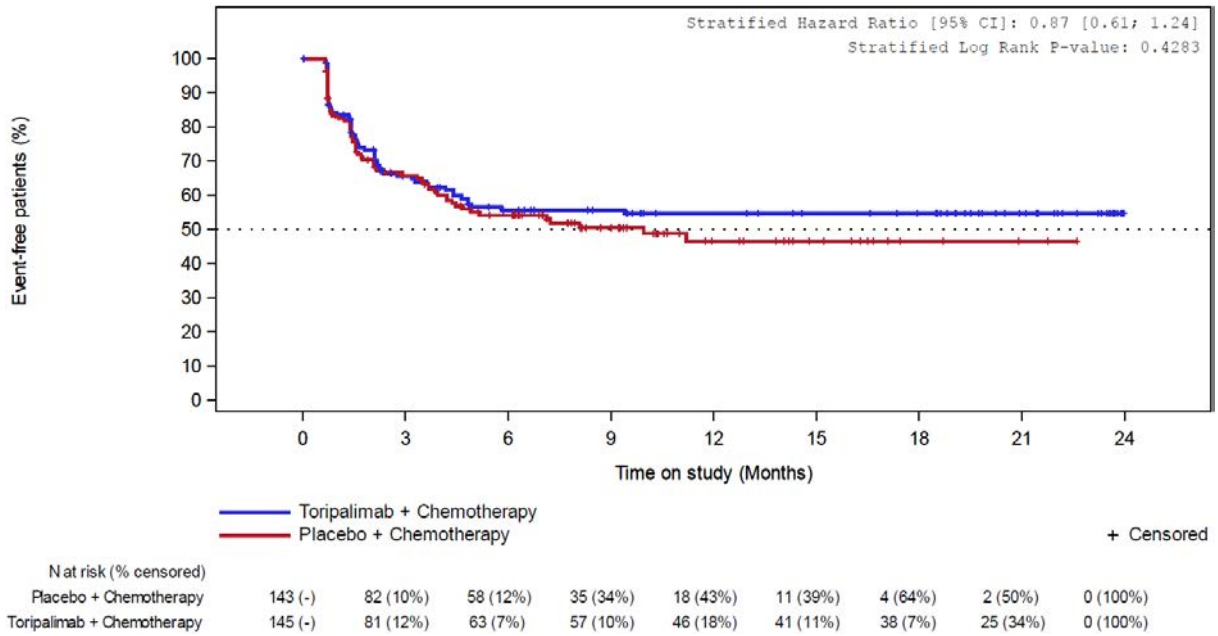


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

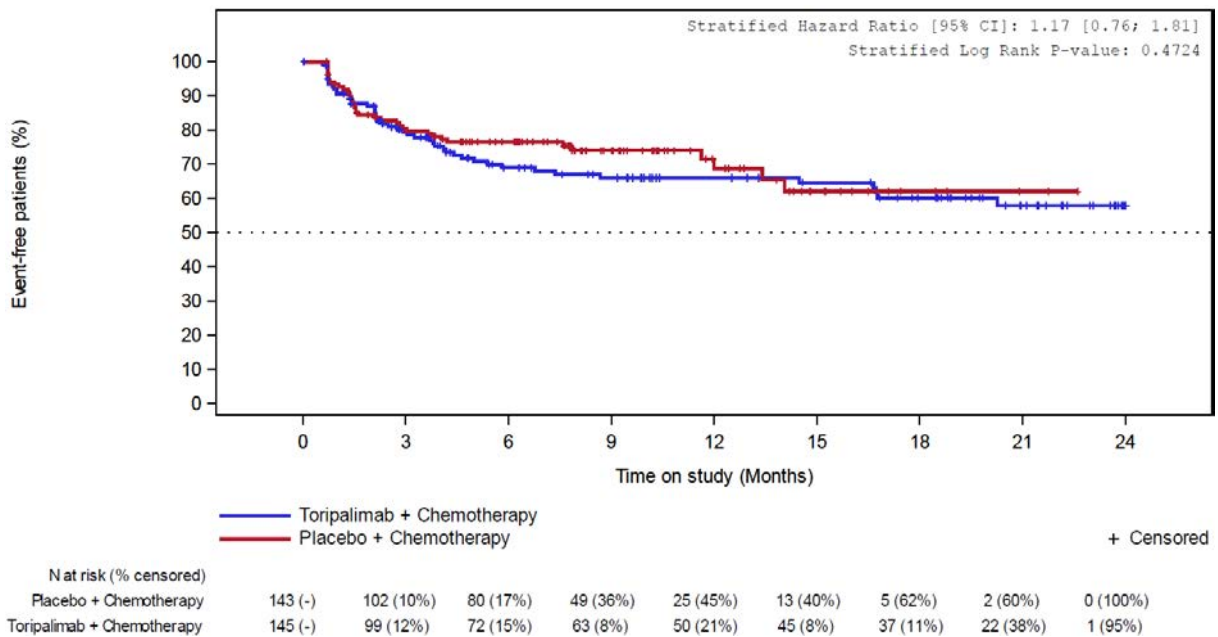


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35)

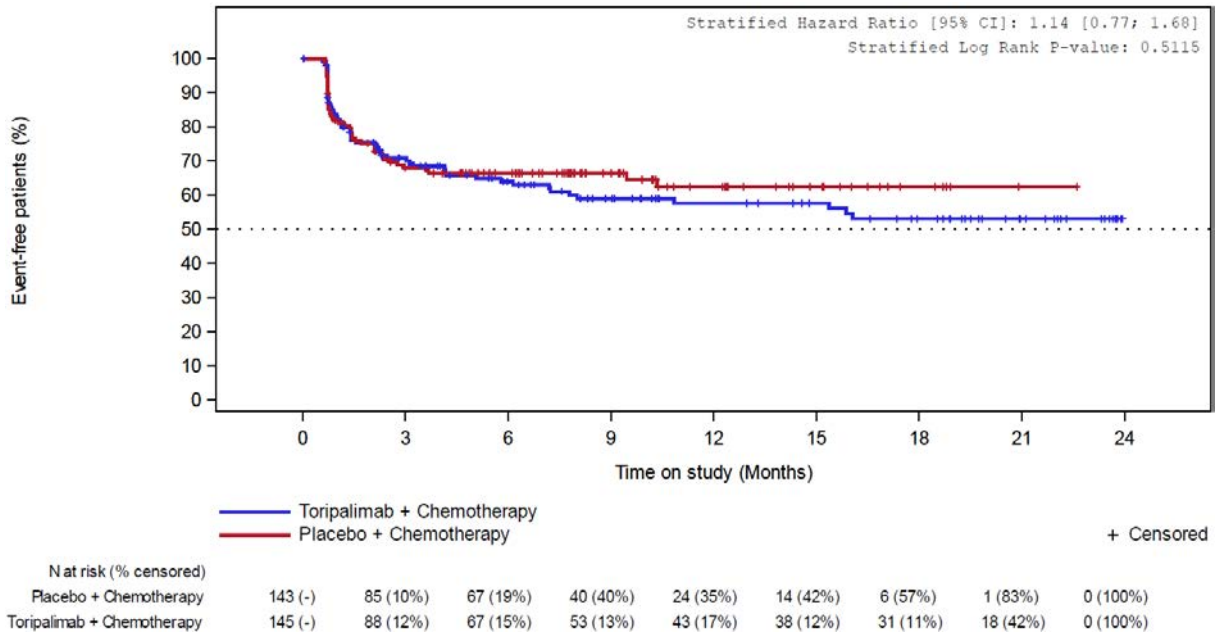


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (Xerostomie) in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

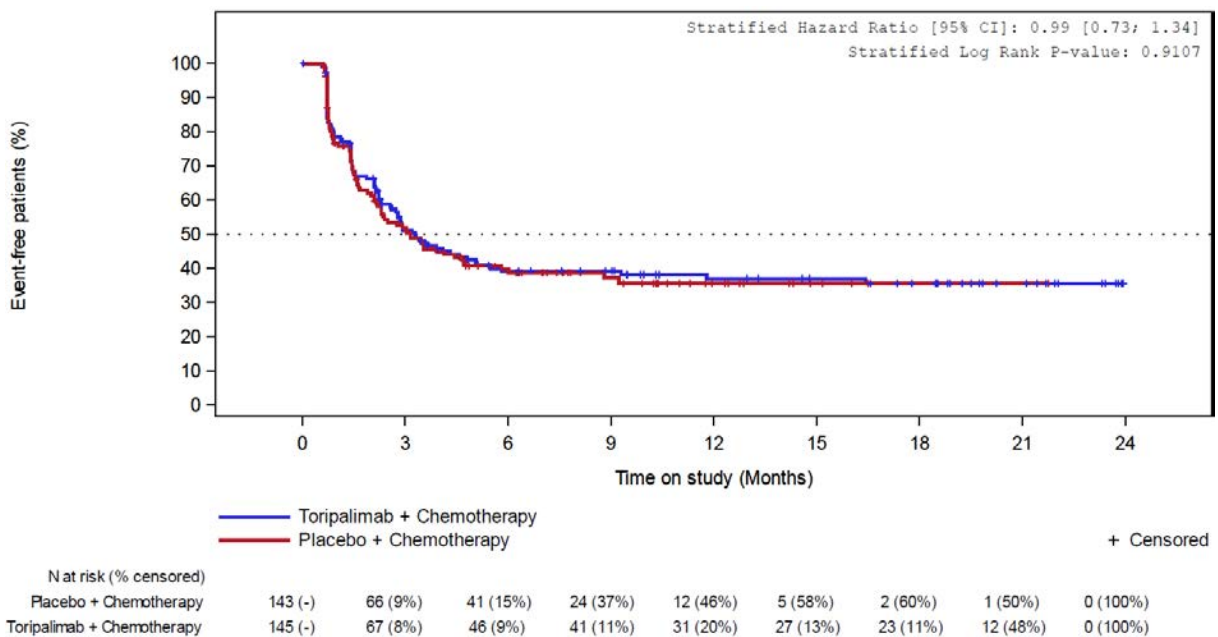


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefühlsstörungen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

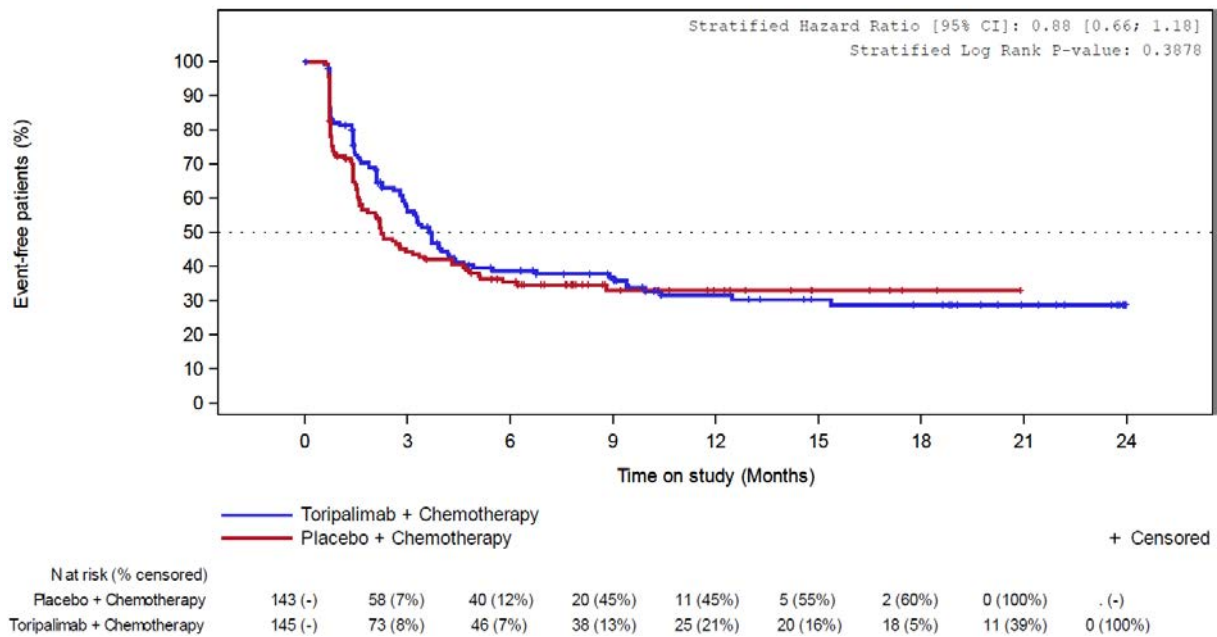


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

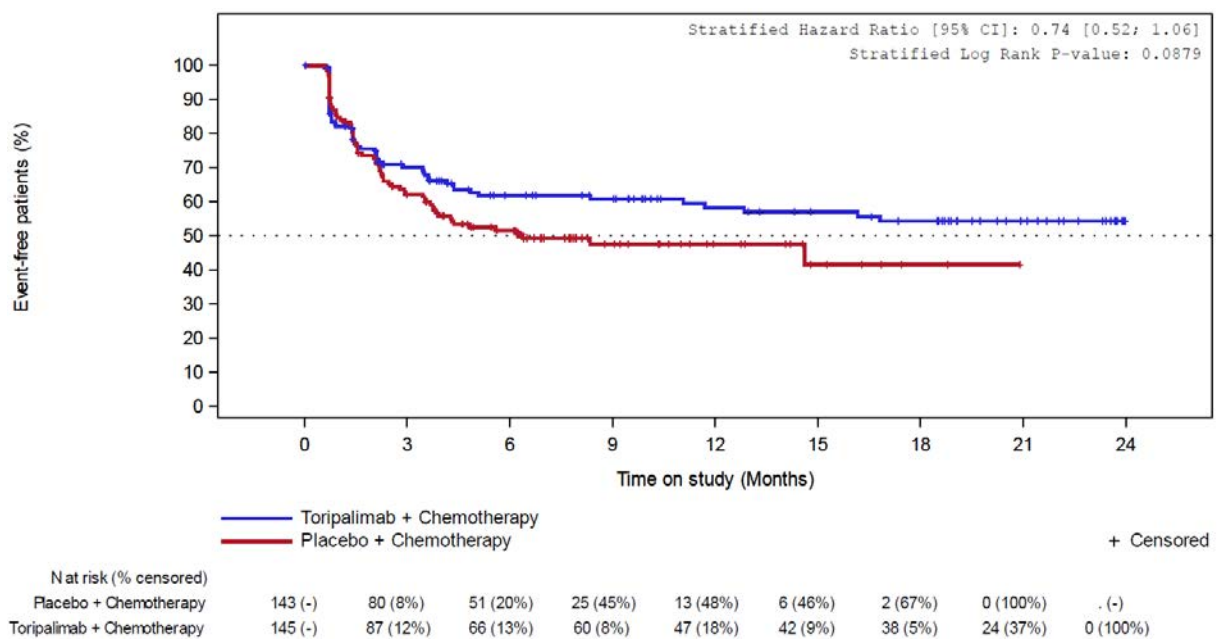


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

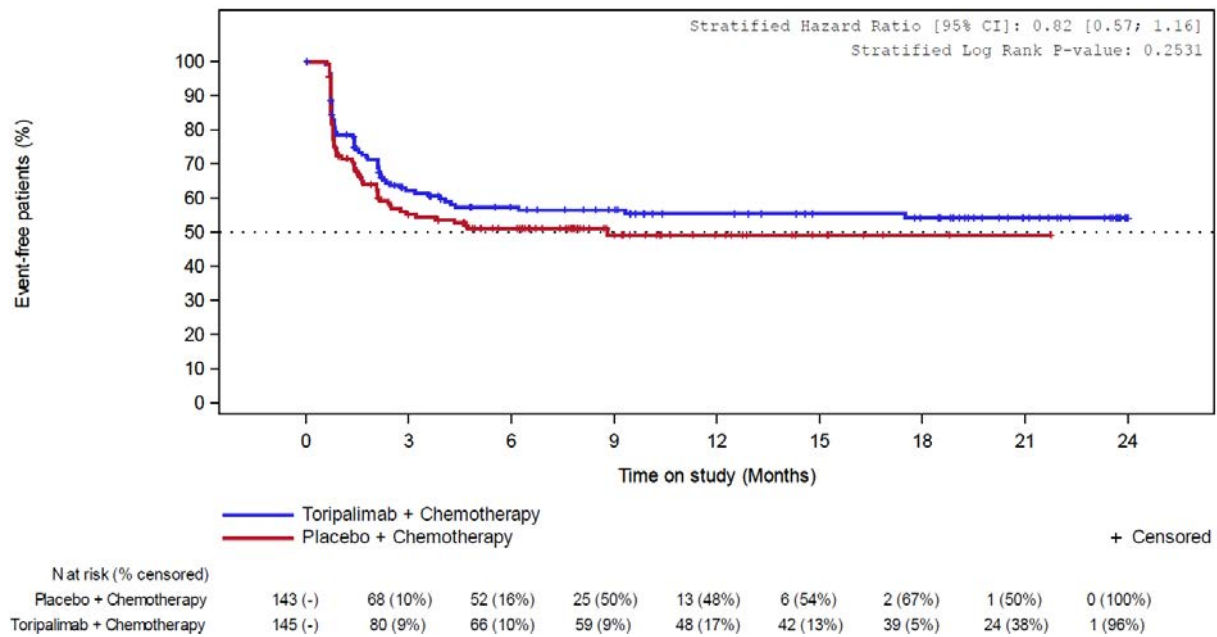


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

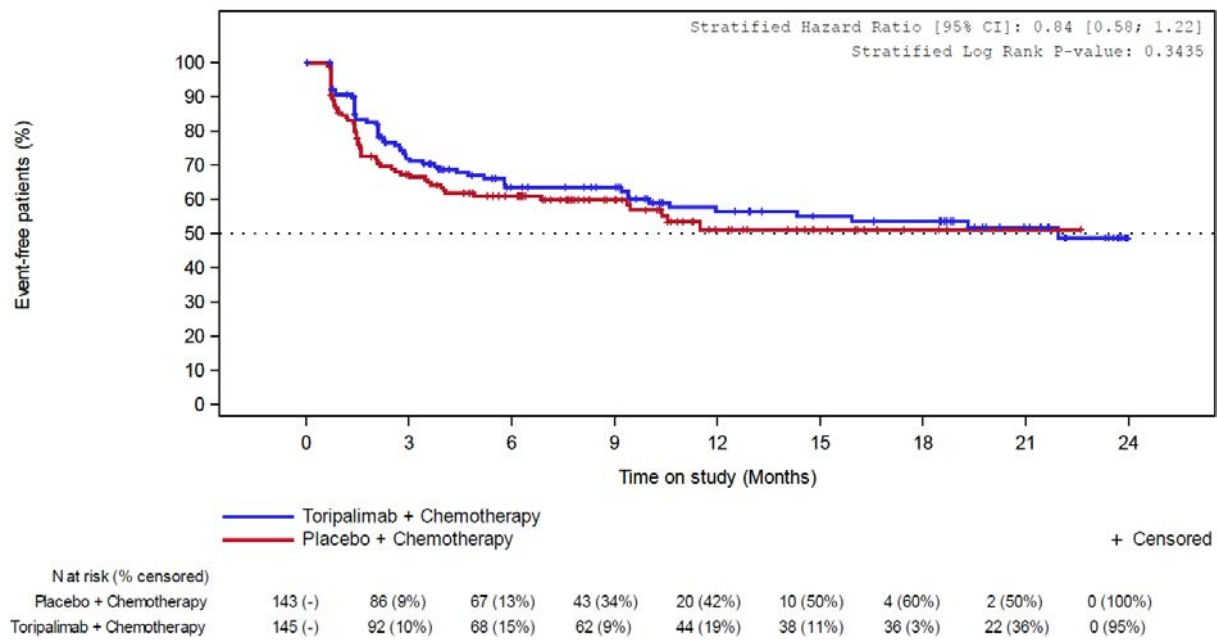


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme beim Mundöffnen (Trismus) in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

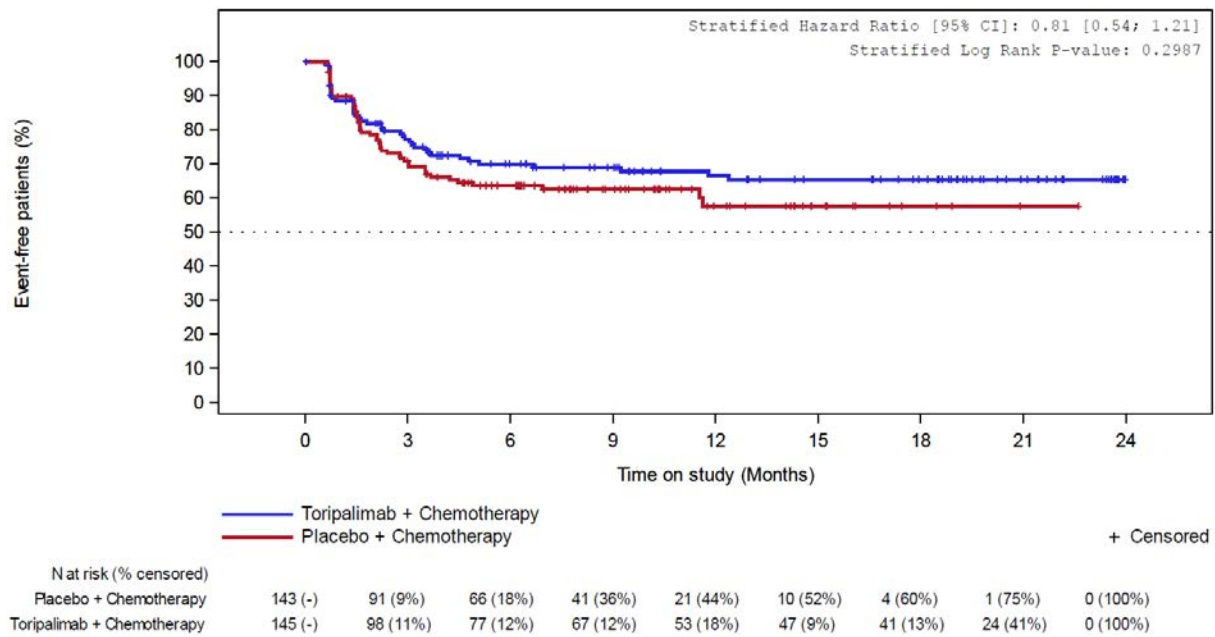


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

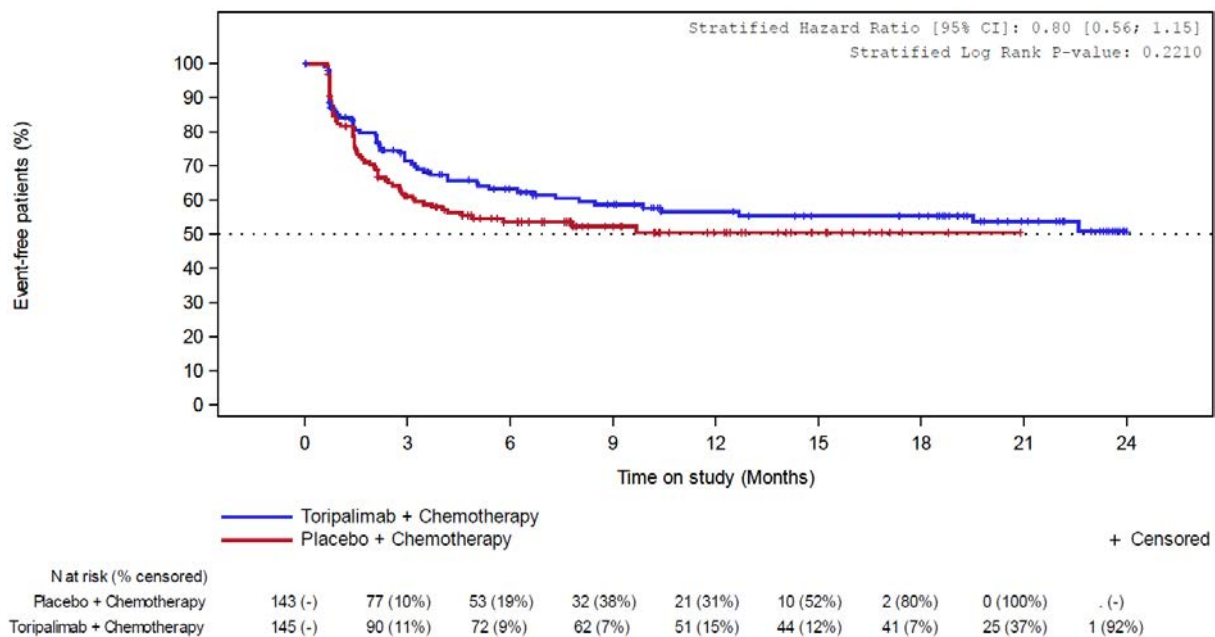


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt klebriger Speichel in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

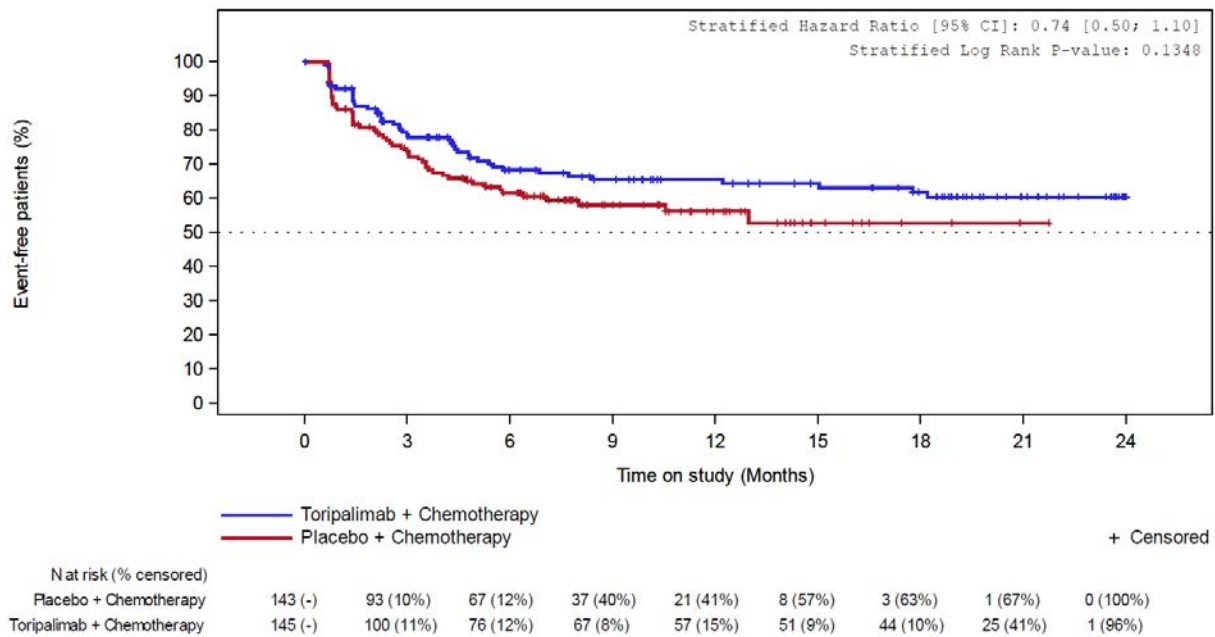


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schluckprobleme in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

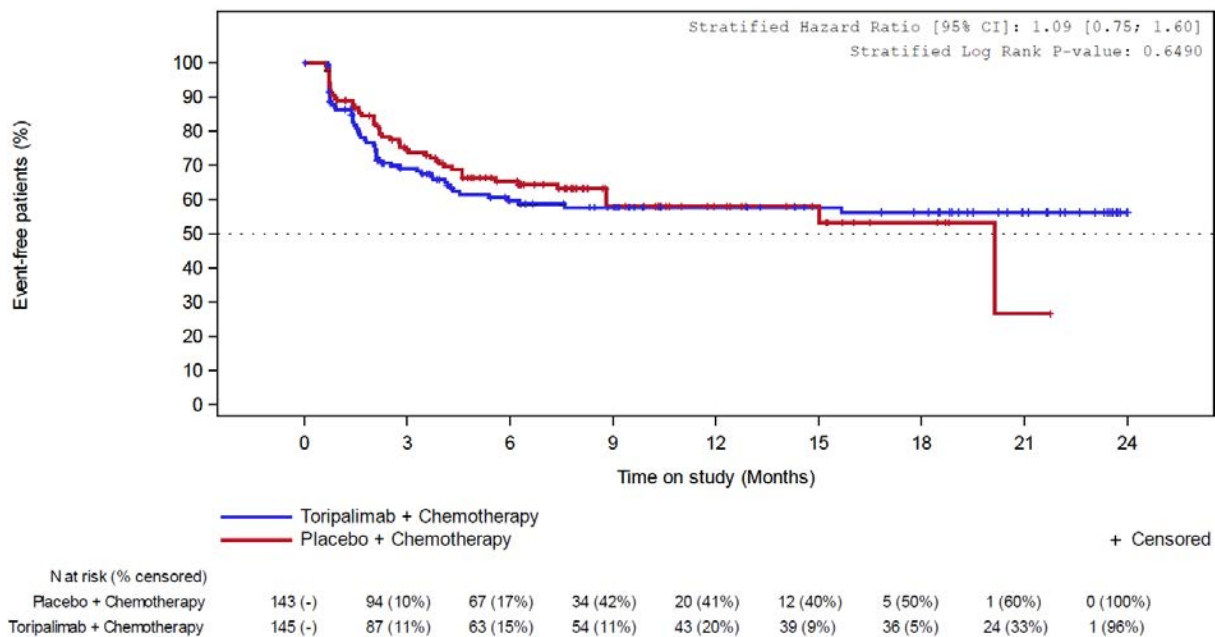


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zahnprobleme in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

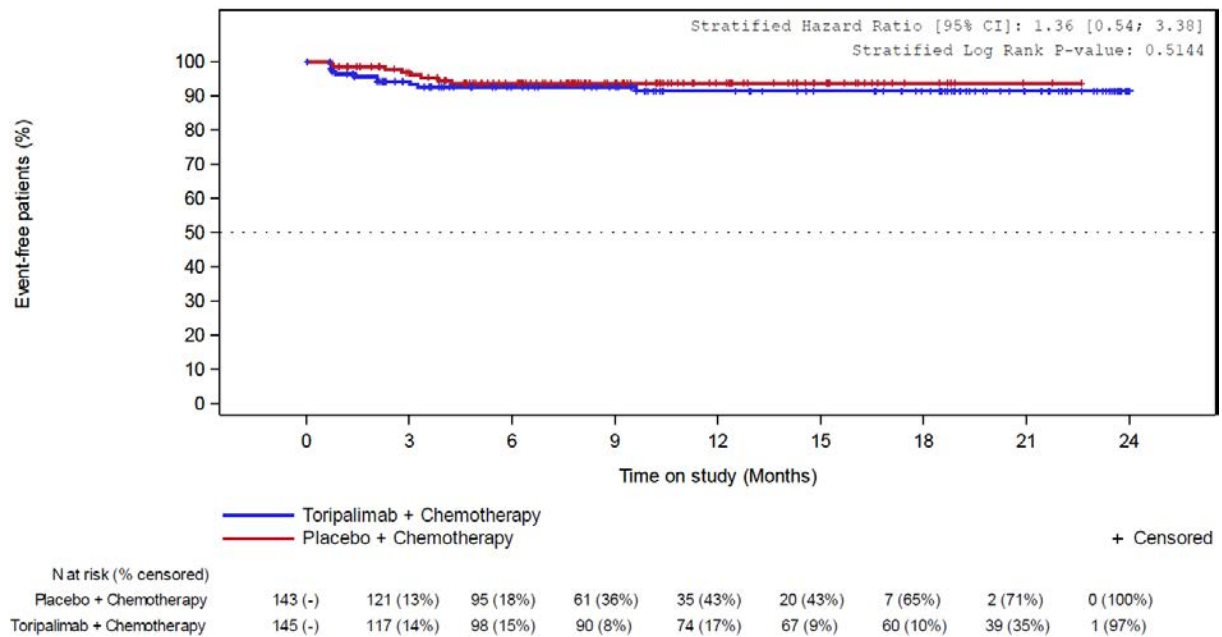


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ernährungs sondeneinsatz in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

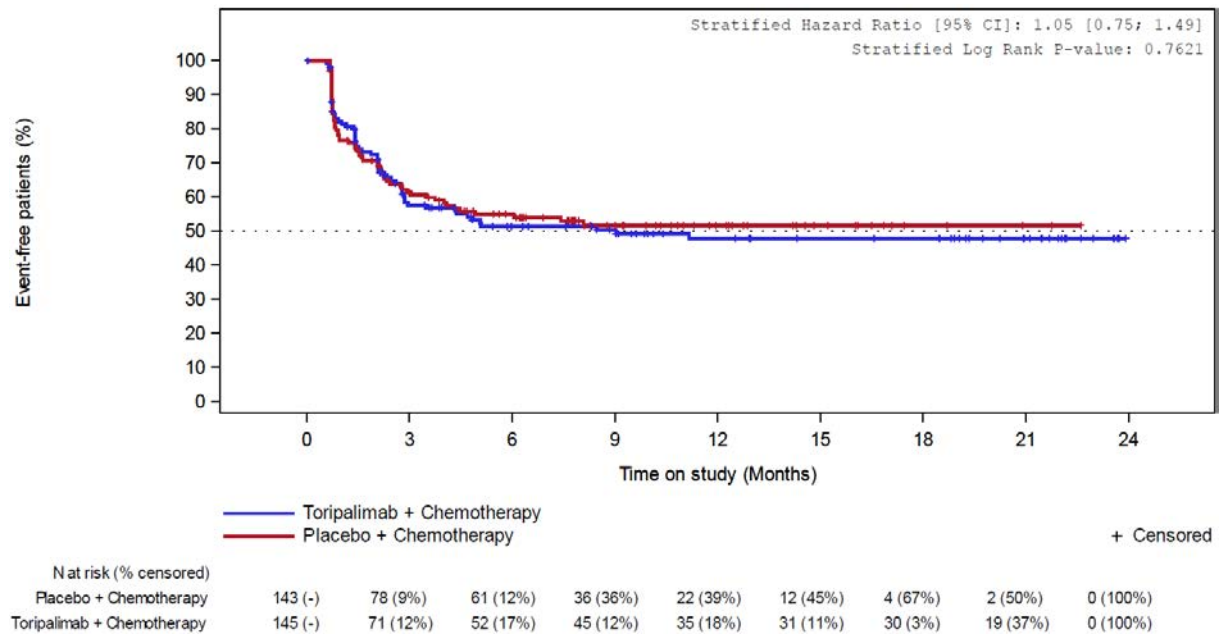


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

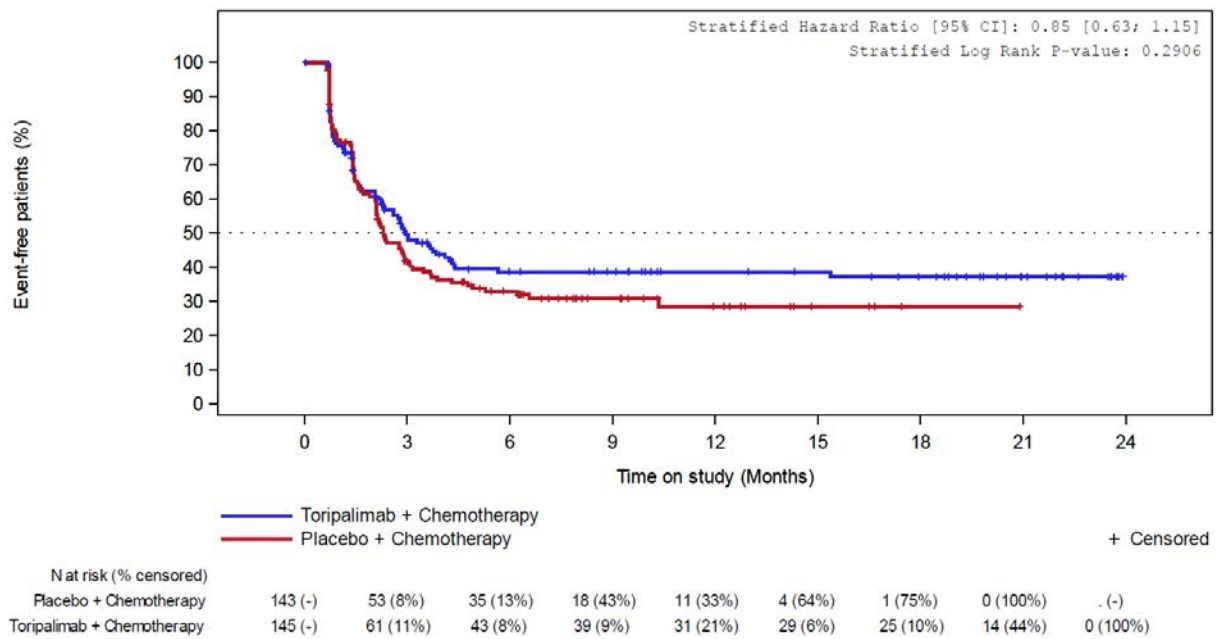


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

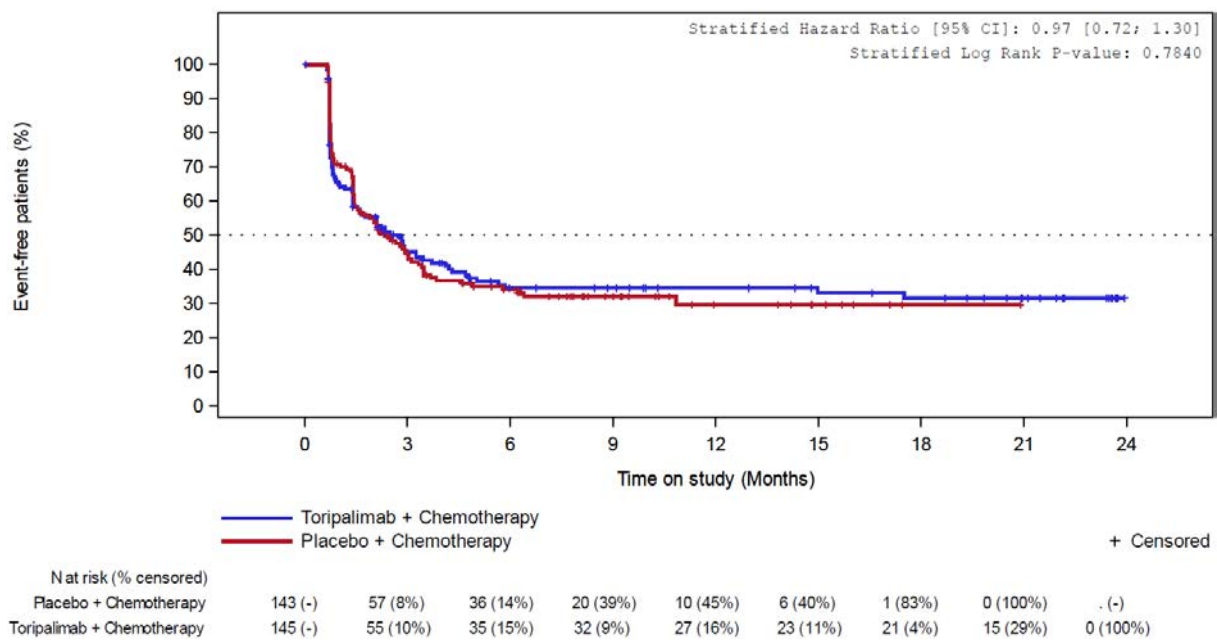


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

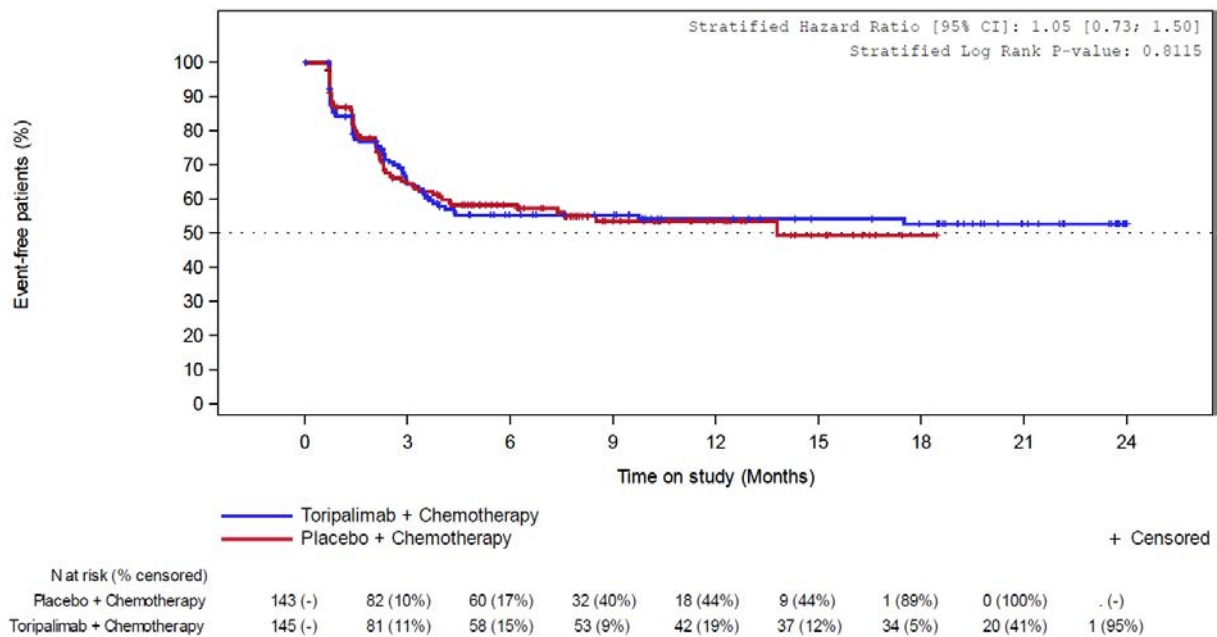


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte);
 2. Datenschnitt (08.06.2021)

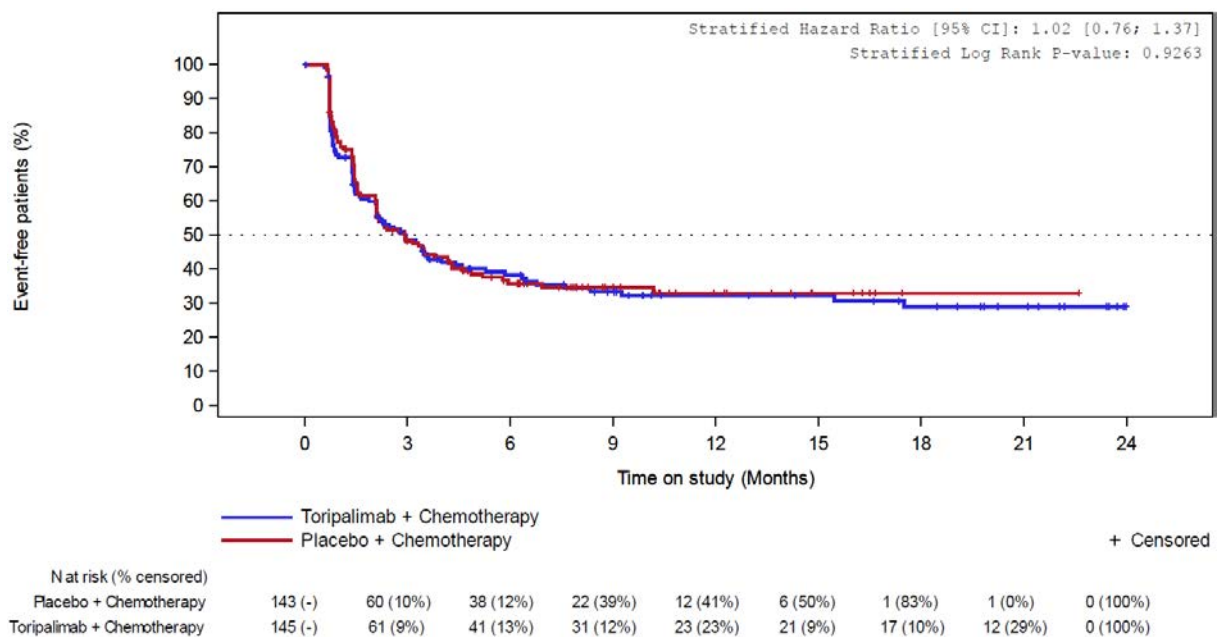


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte);
 2. Datenschnitt (08.06.2021)

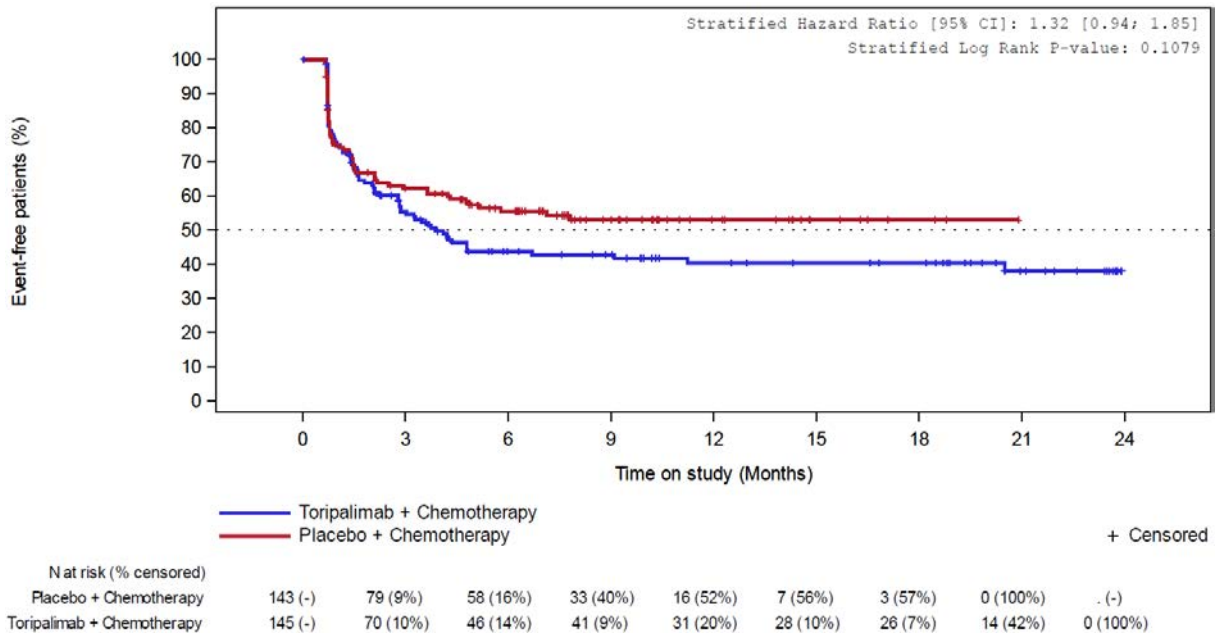


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

EORTC QLQ-H&N35

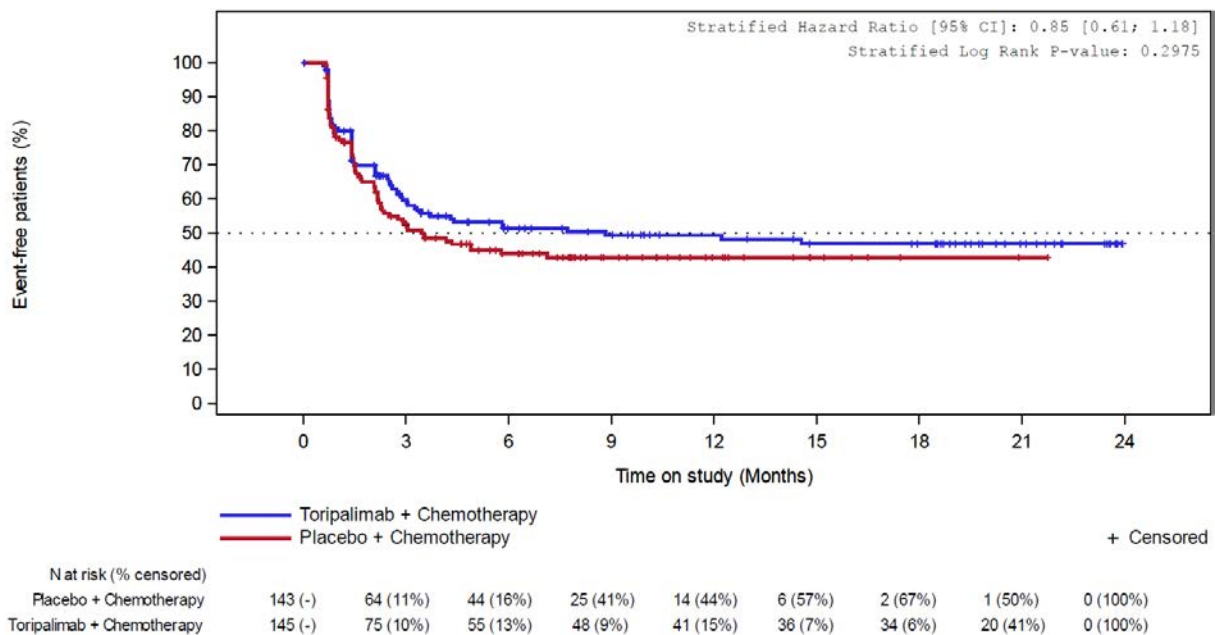


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme in der Öffentlichkeit zu essen in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

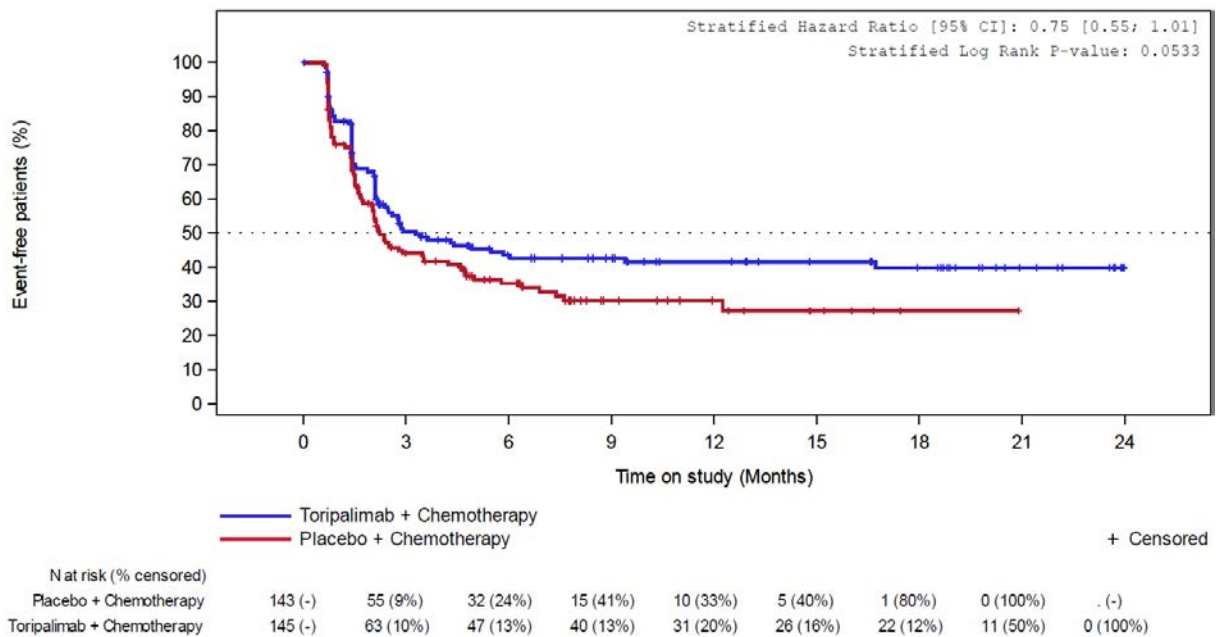


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme mit Sozialkontakten in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

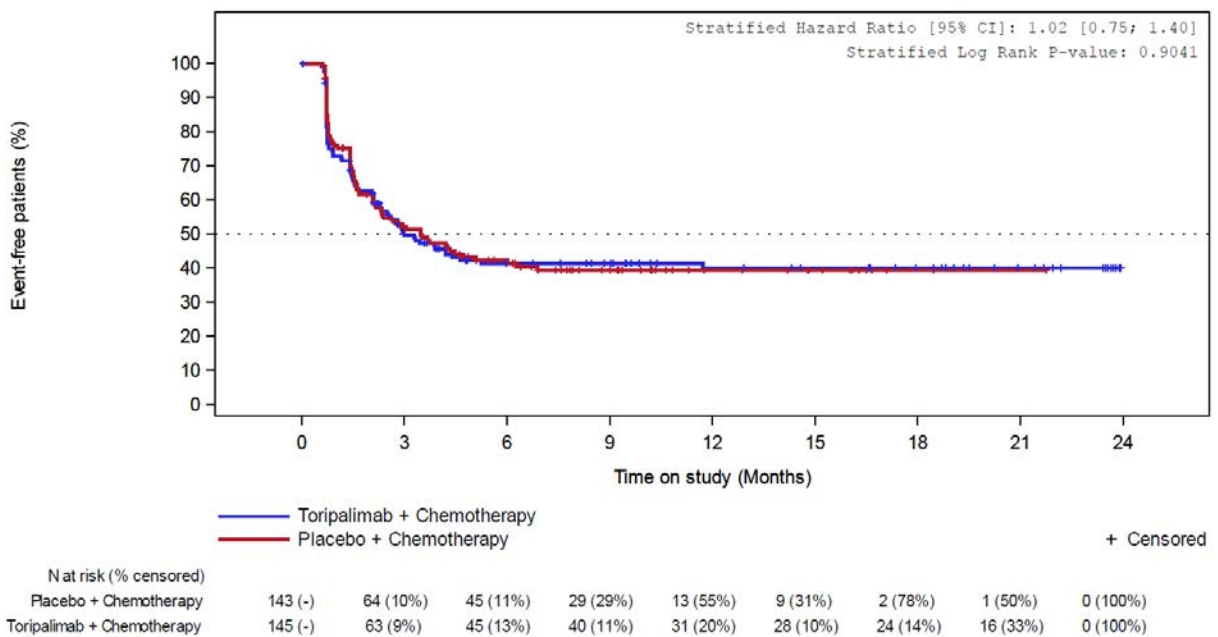


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt verminderte Sexualität in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); 2. Datenschnitt (08.06.2021)

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

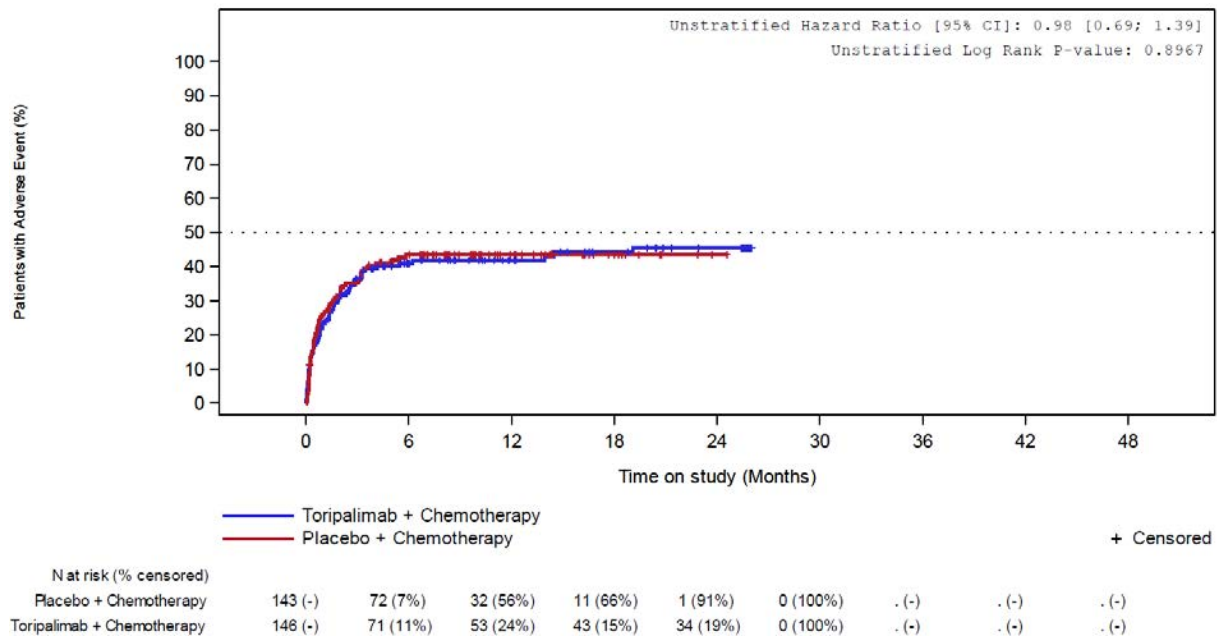


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE in der Studie JUPITER-02; 3. Datenschnitt (08.05.2022)

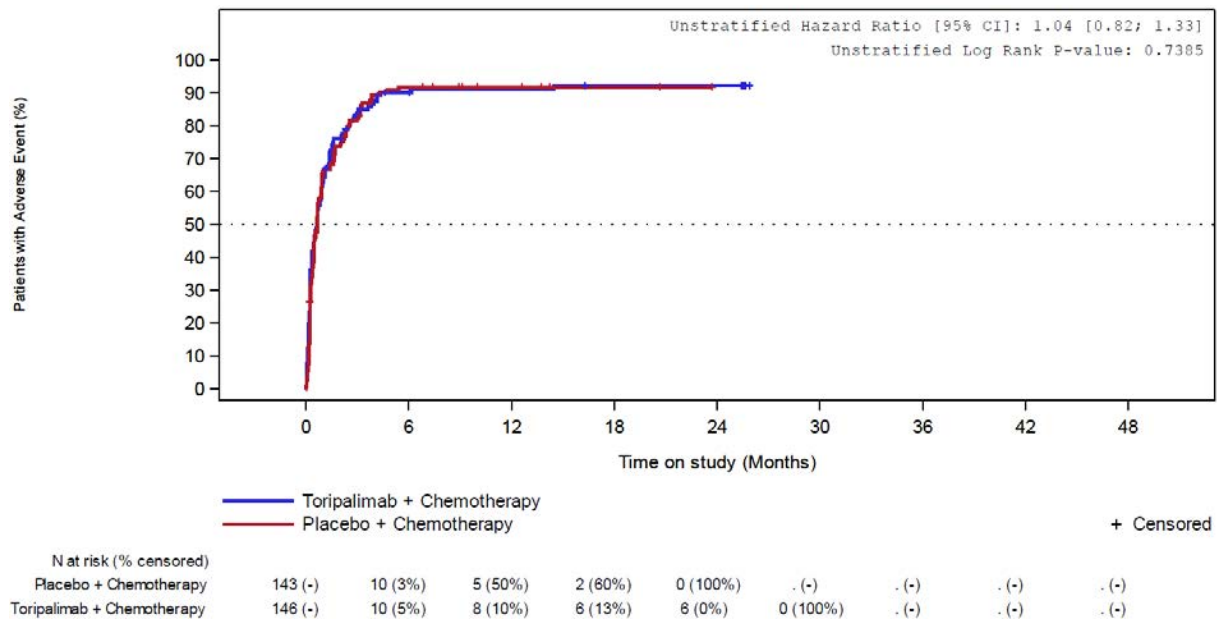


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie JUPITER-02; 3. Datenschnitt (08.05.2022)

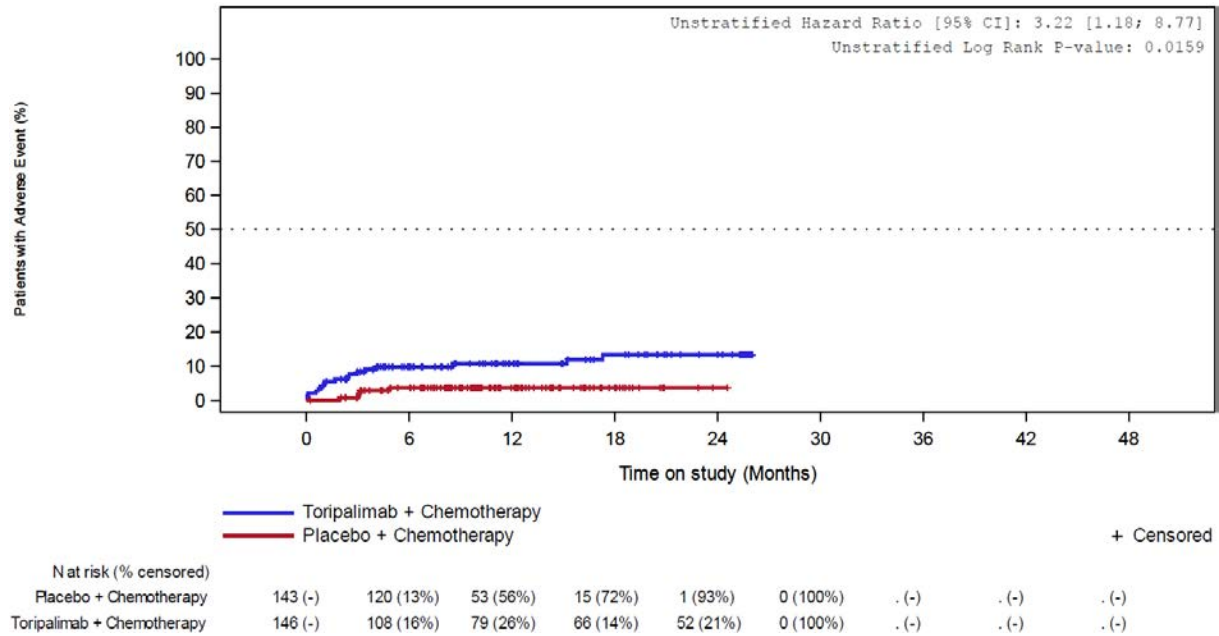


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs) in der Studie JUPITER-02; 3. Datenschnitt (08.05.2022)

I Anhang B.5 Subgruppenanalysen

Gesamtüberleben

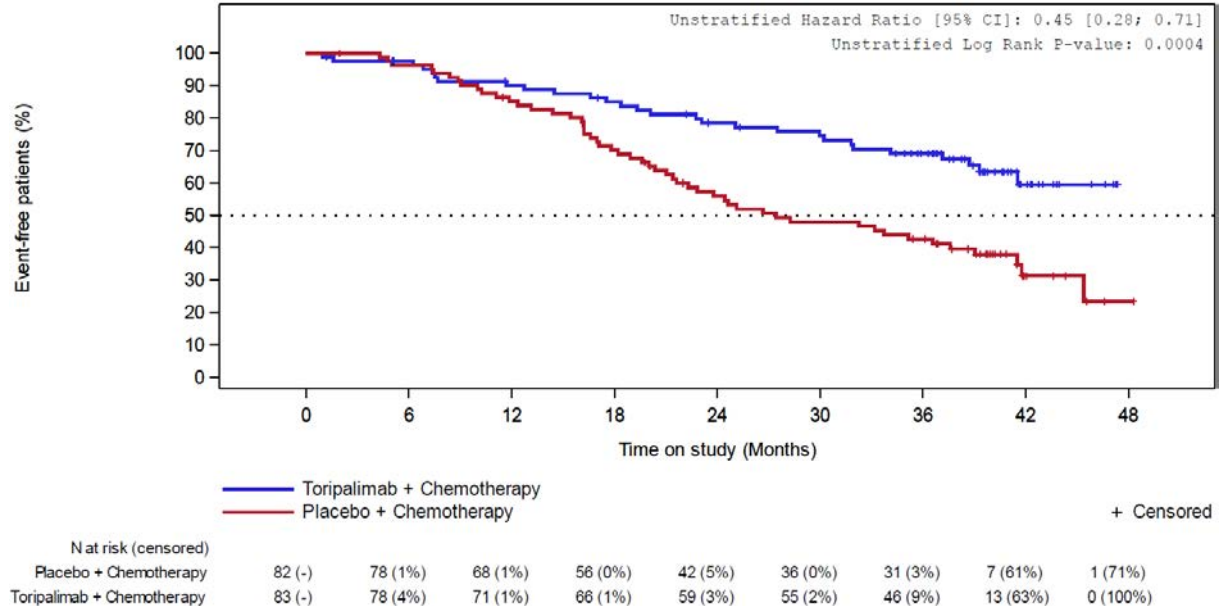


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: rezidivierend; 4. Datenschnitt (18.11.2022)

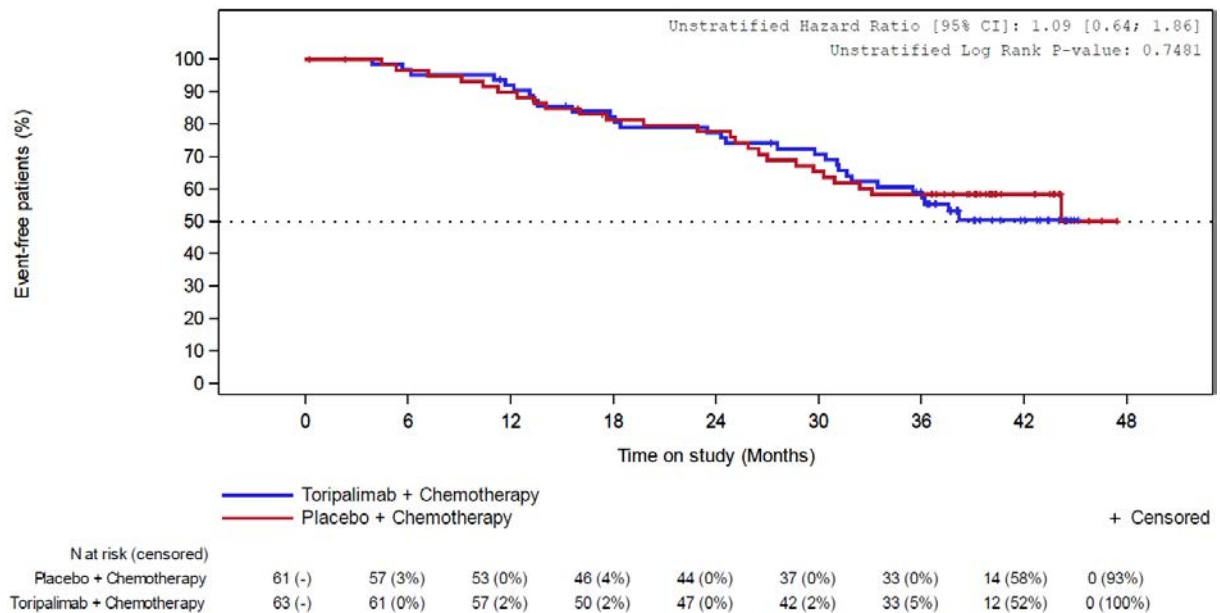


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: metastasiert; 4. Datenschnitt (18.11.2022)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

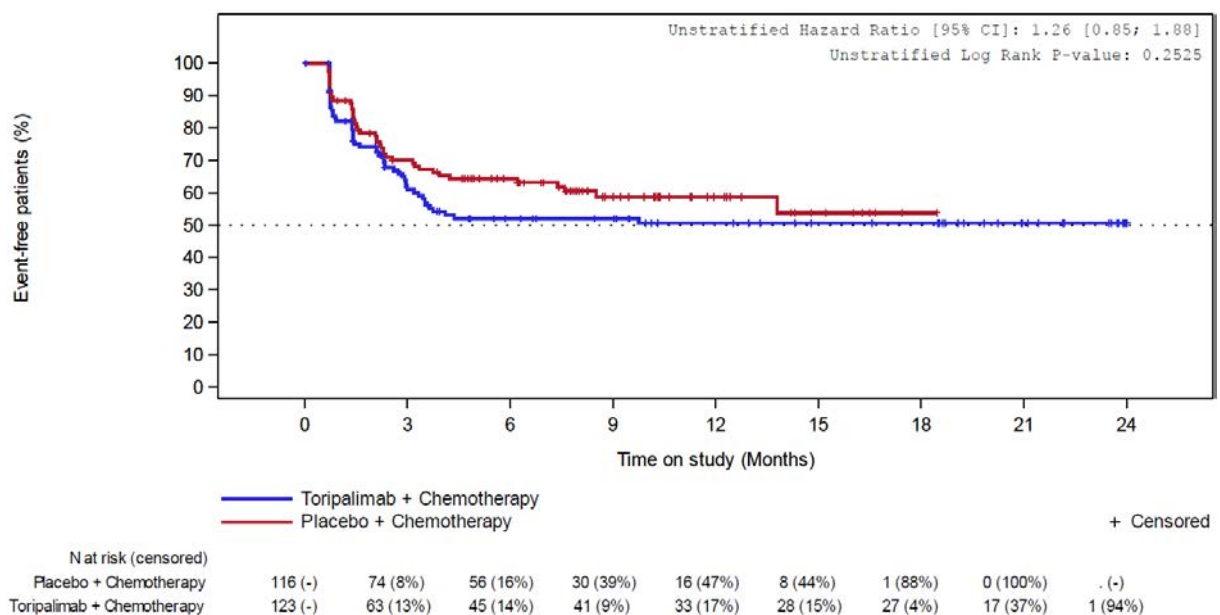


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: männlich; 2. Datenschnitt (08.06.2021)

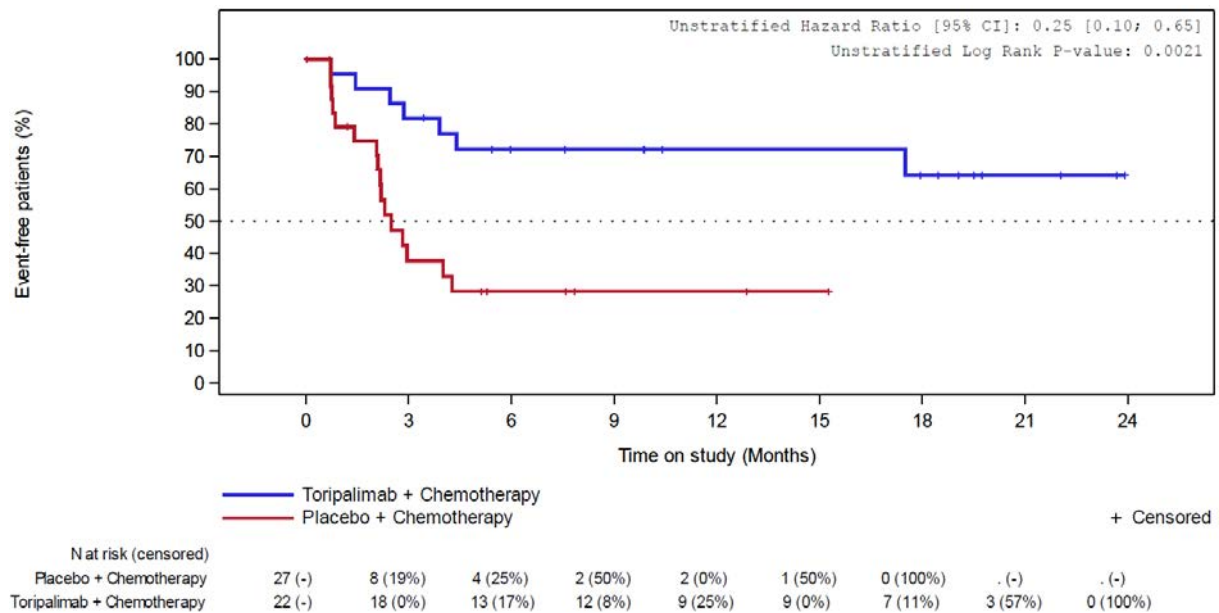


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: weiblich; 2. Datenschnitt (08.06.2021)

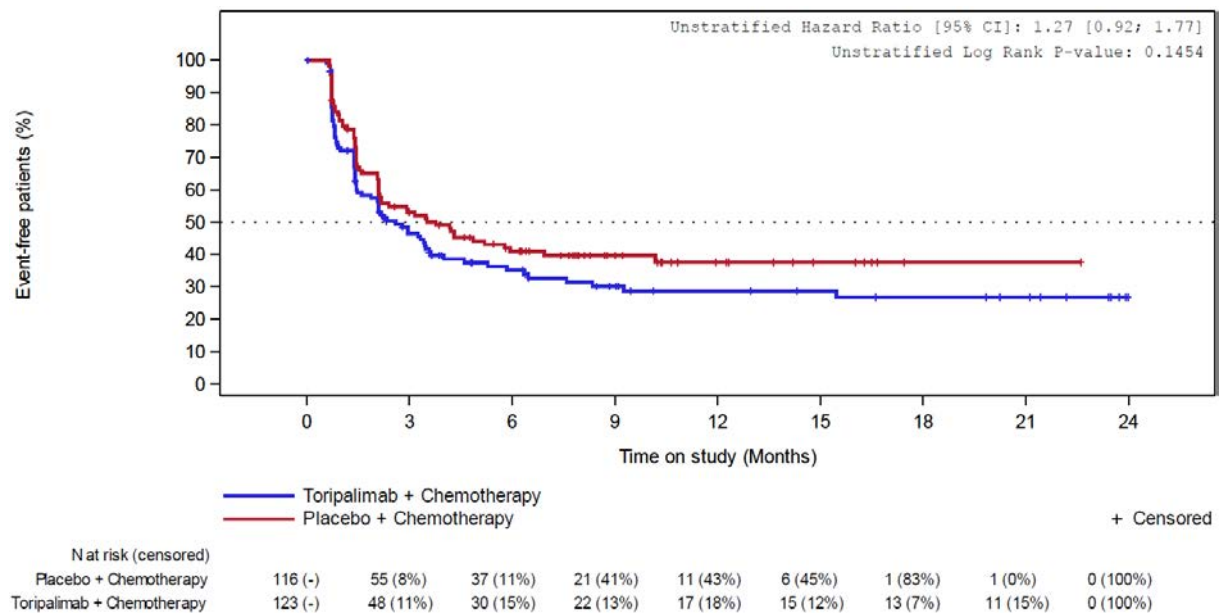


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: männlich; 2. Datenschnitt (08.06.2021)

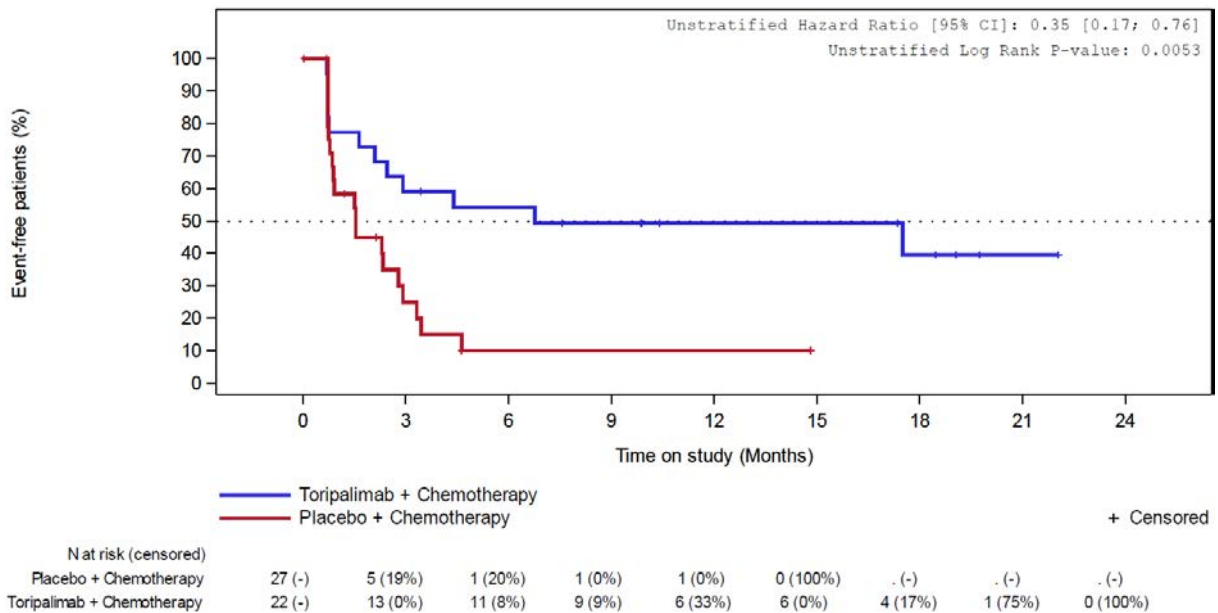


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie JUPITER-02 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Geschlecht: weiblich; 2. Datenschnitt (08.06.2021)

Nebenwirkungen

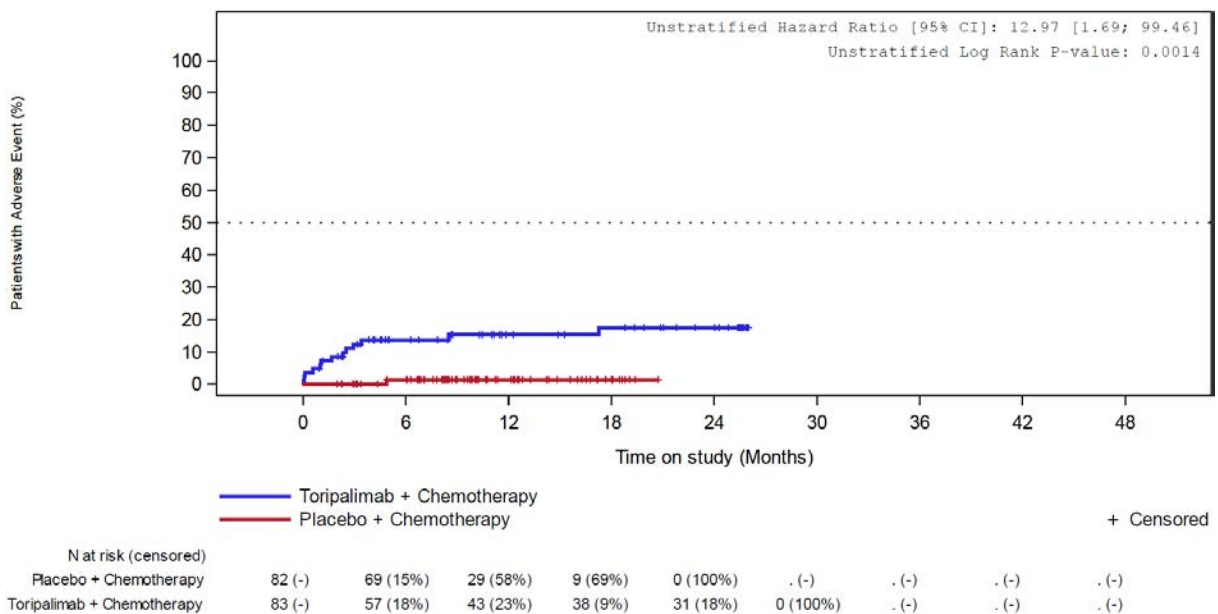


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs) in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: rezidivierend; 3. Datenschnitt (08.05.2022)

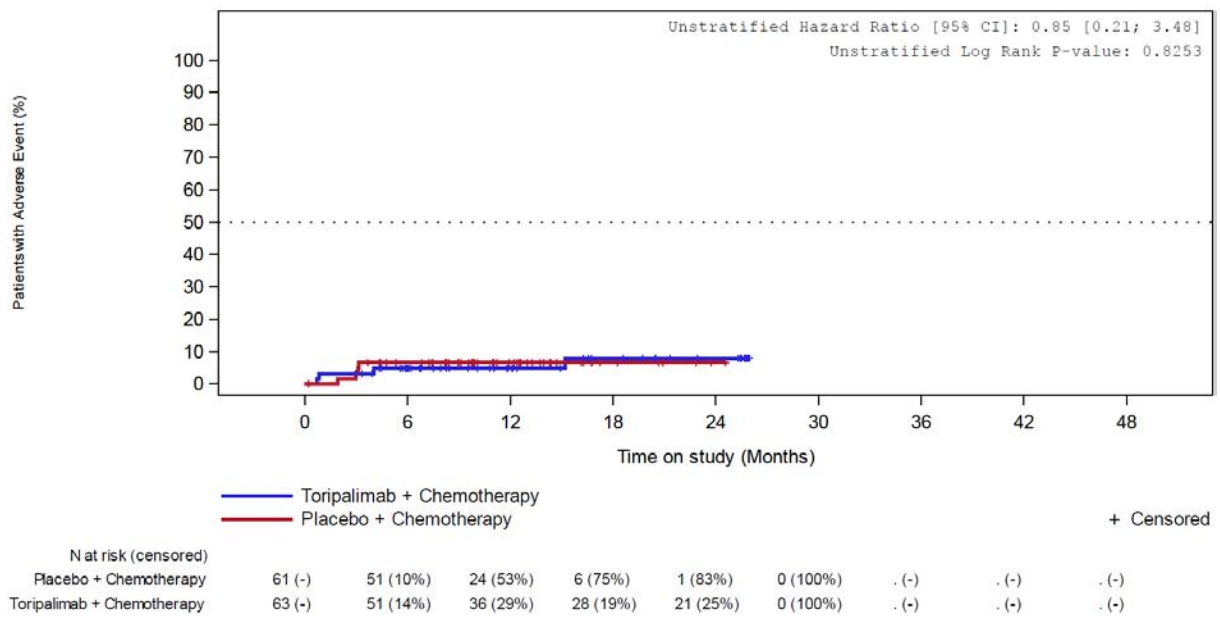


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonie (PT, schwere UEs) in der Studie JUPITER-02; Subgruppe Krankheitsstadium nach IWRS: metastasiert; 3. Datenschnitt (08.05.2022)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ergebnisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs lagen keine geeigneten Daten vor.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
JUPITER-02 (Datenschnitt: 08.05.2022)		
Gesamtrate UEs	146 (100)	143 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	143 (97,9)	142 (99,3)
Anämie	130 (89,0)	135 (94,4)
Leukopenie	133 (91,1)	135 (94,4)
Lymphopenie	17 (11,6)	16 (11,2)
Neutropenie	126 (86,3)	133 (93,0)
Thrombozytopenie	94 (64,4)	88 (61,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	23 (15,8)	18 (12,6)
Tinnitus	9 (6,2)	12 (8,4)
Endokrine Erkrankungen	54 (37,0)	27 (18,9)
Hypothyreose	53 (36,3)	25 (17,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	135 (92,5)	138 (96,5)
Bauch aufgetrieben	16 (11,0)	10 (7,0)
Abdominalschmerz	24 (16,4)	15 (10,5)
Obstipation	58 (39,7)	66 (46,2)
Diarrhö	45 (30,8)	33 (23,1)
Mundtrockenheit	15 (10,3)	11 (7,7)
Übelkeit	103 (70,5)	121 (84,6)
Stomatitis	34 (23,3)	27 (18,9)
Erbrechen	99 (67,8)	94 (65,7)
Zahnschmerzen	12 (8,2)	3 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	90 (61,6)	91 (63,6)
Fatigue	54 (37,0)	54 (37,8)
Ödem	11 (7,5)	17 (11,9)
Fieber	47 (32,2)	35 (24,5)
Brustkorbbeschwerden	10 (6,8)	11 (7,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (11,0)	11 (7,7)
Leberfunktion anomal	14 (9,6)	10 (7,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75 (51,4)	46 (32,2)
Pneumonie	26 (17,8)	10 (7,0)
Infektion der oberen Atemwege	37 (25,3)	20 (14,0)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
Untersuchungen	88 (60,3)	91 (63,6)
ALT erhöht	56 (38,4)	57 (39,9)
AST erhöht	58 (39,7)	45 (31,5)
Kreatinin im Blut erhöht	28 (19,2)	34 (23,8)
Gewicht erniedrigt	16 (11,0)	13 (9,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	8 (5,5)	12 (8,4)
Schilddrüsenfunktionstest anomal	10 (6,8)	9 (6,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	116 (79,5)	118 (82,5)
Appetit vermindert	81 (55,5)	90 (62,9)
Hyperurikämie	15 (10,3)	16 (11,2)
Hypokalzämie	5 (3,4)	16 (11,2)
Hypochlorämie	27 (18,5)	37 (25,9)
Hypokaliämie	35 (24,0)	36 (25,2)
Hypomagnesiämie	11 (7,5)	20 (14,0)
Hyponatriämie	38 (26,0)	53 (37,1)
Hypoproteinämie	17 (11,6)	17 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46 (31,5)	40 (28,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	37 (25,3)	36 (25,2)
Erkrankungen des Nervensystems	86 (58,9)	79 (55,2)
Schwindelgefühl	32 (21,9)	31 (21,7)
Kopfschmerzen	27 (18,5)	32 (22,4)
Periphere Neuropathie	45 (30,8)	45 (31,5)
Psychiatrische Erkrankungen	37 (25,3)	30 (21,0)
Schlaflosigkeit	35 (24,0)	26 (18,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (14,4)	11 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	71 (48,6)	73 (51,0)
Husten	41 (28,1)	38 (26,6)
Epistaxis	14 (9,6)	19 (13,3)
Rhinorrhoe	13 (8,9)	10 (7,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	69 (47,3)	52 (36,4)
Pruritus	25 (17,1)	11 (7,7)
Ausschlag	51 (34,9)	39 (27,3)
Alopezie	7 (4,8)	11 (7,7)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
Gefäßkrankungen	32 (21,9)	22 (15,4)
Hypertonie	15 (10,3)	8 (5,6)
Thrombose	7 (4,8)	12 (8,4)
Augenerkrankungen	13 (8,9)	7 (4,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
JUPITER-02 (Datenschnitt: 08.05.2022)		
Gesamtrate SUEs ^c	64 (43,8)	62 (43,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39 (26,7)	39 (27,3)
Anämie	13 (8,9)	14 (9,8)
Leukopenie	12 (8,2)	13 (9,1)
Neutropenie	15 (10,3)	9 (6,3)
Thrombozytopenie	21 (14,4)	23 (16,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (13,0)	10 (7,0)
Pneumonie	14 (9,6)	5 (3,5)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. dargestellt sind SUEs inkl. PT „Krankheitsprogression“

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin vs. Placebo + Cisplatin + Gemcitabin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin N = 146	Placebo + Cisplatin + Gemcitabin N = 143
JUPITER-02 (Datenschnitt: 08.05.2022)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	131 (89,7)	129 (90,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	120 (82,2)	120 (83,9)
Anämie	72 (49,3)	58 (40,6)
Leukopenie	90 (61,6)	84 (58,7)
Lymphopenie	13 (8,9)	10 (7,0)
Neutropenie	86 (58,9)	91 (63,6)
Thrombozytopenie	49 (33,6)	41 (28,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (6,8)	9 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (5,5)	8 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (18,5)	13 (9,1)
Pneumonie	17 (11,6)	5 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (17,1)	22 (15,4)
Hypokaliämie	12 (8,2)	11 (7,7)
Hyponatriämie	13 (8,9)	6 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (5,5)	5 (3,5)
Gefäßerkrankungen	11 (7,5)	7 (4,9)
Hypertonie	9 (6,2)	6 (4,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D 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 ein-zuleiten 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 A, 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.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.18
II 4 Literatur	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

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
CTD	Common Technical Document
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society for Medical Oncology
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)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPC	Nasopharyngeal Carcinoma (Nasopharynxkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Toripalimab [1]. Demnach wird Toripalimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC angewendet.

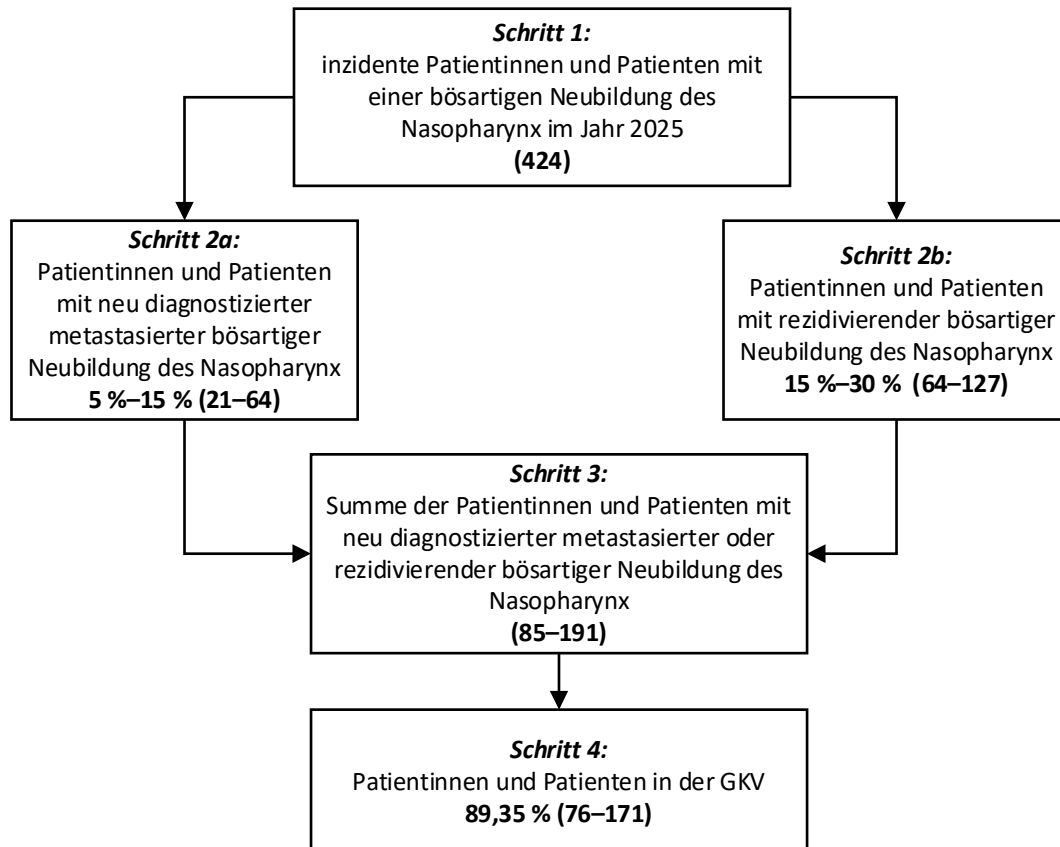
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt einen Überblick über die einzelnen zugelassenen wie auch nicht zugelassenen Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet. Es bestehe ein therapeutischer Bedarf an einer Verbesserung des Überlebens in der Zielpopulation.

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

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: inzidente Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nasopharynx im Jahr 2025

Der pU berechnet die Inzidenz für das Jahr 2025 aus der im Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut [2] vorliegenden Zeitreihe zur Inzidenz der bösartigen Neubildung des Nasopharynx (Code C11.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM]). Dort wurde für die Jahre 2012 bis 2022 eine konstante rohe Inzidenzrate von 0,5 pro 100 000 Einwohner angegeben. Diese überträgt der pU auf den vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2025 angegebenen Bevölkerungsstand von 84 756 900 Personen. Dieser basiert auf den Ergebnissen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W2; Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat) [3]. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 424 neu erkrankten Patientinnen und Patienten im Jahr 2025.

Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter bösartiger Neubildung des Nasopharynx

Als sich anschließenden Teilschritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter bösartiger Neubildung des Nasopharynx. Hierzu entnimmt der pU eine Anteilswertspanne von 5 % bis 15 % aus 2 Publikationen, welche verfügbare systemische Therapieregime für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem NPC untersuchen.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Prawira et al. (2017) [4] heran. Hier wird eine Spanne von 5 % bis 11 % für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC bei Diagnosestellung auf Basis einer weiteren Quelle (Lee et al. [2015] [5]) angegeben.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Spreafico et al. (2025) [6] heran. Dieser ist auf Basis von 3 Publikationen von Howlett et al. (2021) aus Kanada sowie Chen et al. (2022) und Tang et al. (2013), jeweils aus China, [7-9] ein Anteil von 15 % für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC zu entnehmen.

Mit dieser Anteilswertspanne und ausgehend von den Patientenzahlen aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 21 bis 64 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter bösartiger Neubildung des Nasopharynx.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit rezidivierender bösartiger Neubildung des Nasopharynx

Als 2. Teilschritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rezidivierender bösartiger Neubildung des Nasopharynx. Hierzu zieht er erneut die oben genannte Publikation von Prawira et al. (2017) [4] heran. Dieser entnimmt er eine Anteilswertspanne von 15 % bis 30 % an Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung eines lokal fortgeschrittenen NPC ein lokales Rezidiv und / oder Metastasen erleiden. Auch zu diesen Angaben wird in Prawira et al. (2017) die Publikation von Lee et al. (2015) [5] zitiert. Die Angaben in Lee et al. (2015) [5] ergeben sich aus verschiedenen retrospektiven Untersuchungen [10-18] von Patientinnen und Patienten aus dem asiatischen Raum. In dieser Publikation [5] wird eine Spanne von 15 % bis 30 % an Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Fernmetastasen nach einer intensitätsmodulierten Radiotherapie berichtet.

Die Spanne angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 1 ergibt 64 bis 127 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender bösartiger Neubildung des Nasopharynx.

Es ist anzumerken, dass der pU davon ausgeht, dass die meisten Rezidive für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommen. Er gibt an, mangels verfügbarer Daten lasse sich die Anzahl an Patientinnen und Patienten, für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht

infrage kommt, nicht weiter konkretisieren, sodass er hierzu keine weitere Einschränkung in der Herleitung vornimmt.

Schritt 3: Summe der Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter oder rezidivierender bösartiger Neubildung des Nasopharynx

Der pU bildet die Summe der von ihm errechneten Patientenzahlen der Schritte 2a und 2b. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 85 bis 191 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,35 % [19] ermittelt der pU eine Anzahl von gerundet 76 bis 171 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch teilweise nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU hergeleitete Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Die zu diesem Ergebnis führenden maßgeblichen Gründe sind nachfolgend dargestellt.

Insgesamt basieren die vom pU herangezogenen Anteilswerte größtenteils auf Publikationen aus dem asiatischen Raum. Es ist unklar, ob sich diese herangezogenen Anteilswerte für die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen für den deutschen Versorgungskontext eignen, da es insbesondere aufgrund von regionalen Unterschieden im Vorkommen histologischer Subtypen [20] nicht auszuschließen ist, dass sich die herangezogenen Anteilswerte in den betrachteten asiatischen Populationen von denen deutscher Populationen unterscheiden. Weitere Unsicherheitsquellen werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 1: inzidente Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nasopharynx im Jahr 2025

Der pU setzt das NPC implizit mit der bösartigen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10-Code C11) gleich. Jedoch ist das NPC nur eine Teilmenge der bösartigen Neubildung des Nasopharynx. Beispielsweise wurde im Dossier zu Tislelizumab [21] von einem Anteil von 70 % des NPC an allen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer bösartigen Neubildung des Nasopharynx ausgegangen. Dieser Anteil wurde als unsicher bewertet [22].

Zu Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter bösartiger Neubildung des Nasopharynx

Für die untere Grenze (5 %) wird in der Publikation von Prawira et al. (2017) [4] eine Publikation von Lee et al. (2015) [5] zitiert. Dieser Quelle lässt sich der Anteilswert jedoch nicht entnehmen, sodass er nicht bewertbar ist.

Zu Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit rezidivierender bösartiger Neubildung des Nasopharynx

Für die vom pU zitierte Anteilswertspanne zur rezidivierenden bösartigen Neubildung des Nasopharynx ist unklar, inwieweit diese auf die Patientenzahl aus Schritt 1 übertragen werden kann. Ein Grund hierfür ist, dass Schritt 1 auch Patientinnen und Patienten umfasst, die bei Erstdiagnose Metastasen aufweisen, was auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv jedoch selten zutrifft. Darüber hinaus hängt die berichtete Spanne des Anteilswerts von 15 % bis 30 % auch von der Beobachtungsdauer in der jeweiligen zugrunde liegenden Studie ab. Eine ausreichend lange Beobachtungsdauer ist eine Voraussetzung für die Übertragbarkeit des Anteilswerts auf die Patientenzahl aus Schritt 1.

Der pU gibt an, dass der Anteil von 15 % bis 30 % sich sowohl auf Patientinnen und Patienten mit einem lokalen Rezidiv als auch auf Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen bezieht. Der Quelle Lee et al. (2015) [5] ist jedoch zu entnehmen, dass sich die entnommene Spanne ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Fernmetastasen bezieht. Außerdem ist der Quelle Lee et al. (2015) [5] ein Anteil von 5 % bis 15 % an Patientinnen und Patienten, die ein lokales Rezidiv entwickeln, zu entnehmen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im früheren Verfahren zu Tislelizumab [21] wurde eine Anzahl von 68 bis 119 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben. Die jetzige Angabe (76 bis 171) überschneidet sich mit der vorherigen Angabe.

Im vorliegenden Dossier zu Toripalimab liegen folgende methodische Schwächen in der Herleitung der Patientenzahlen vor, die im Verfahren zu Tislelizumab [21] nicht vorhanden waren:

- fehlende Einschränkung auf NPC
- nicht bewertbare Untergrenze von 5 % für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter bösartiger Neubildung des Nasopharynx
- fehlende Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem NPC

Insgesamt wird daher aus methodischer Sicht die Patientenzahl aus dem Verfahren zu Tislelizumab (68 bis 119 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) [21] bevorzugt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nach Krankheitsstadium unterteilt (Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC¹ und Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC). Da die Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Tislelizumab bevorzugt werden (siehe Abschnitt II 1.3.2, Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren), werden in der vorliegenden Bewertung Patientenzahlen für die oben genannten Patientengruppen auf Basis des Dossiers zu Tislelizumab [21] angegeben:

- metastasiert: ca. 26 bis 31 Patientinnen und Patienten²
- rezidivierend: ca. 42 bis 87 Patientinnen und Patienten³

Auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten je Patientengruppe treffen die Unsicherheiten zu, die bereits im Rahmen der Dossierbewertung zu Tislelizumab [22] für die Gesamtpopulation angemerkt wurden.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer konstanten Inzidenz des NPC aus. Daher bleibt dem pU zufolge die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren stabil.

¹ bezieht sich auf primäre Metastasen

² eigene Berechnung: GKV-Anteil von 89,2 % angewendet auf die Anzahl von 29 bis 35 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC [21]

³ eigene Berechnung: GKV-Anteil von 89,2 % angewendet auf die Anzahl von 47 bis 98 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (Summe aus 44 bis 88 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen und 3 bis 10 Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem NPC, die nicht kurativ behandelt werden können) [21]

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung	76–171	<p>Insgesamt ist die vom pU hergeleitete Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Es liegen folgende methodische Schwächen in der Herleitung der Patientenzahlen vor, die im Verfahren zu Tislelizumab [21] nicht vorhanden waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Einschränkung auf NPC ▪ nicht bewertbare Untergrenze von 5 % für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter metastasierter bösartiger Neubildung des Nasopharynx ▪ fehlende Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem NPC <p>In der vorliegenden Bewertung werden Patientenzahlen aus dem Verfahren zu Tislelizumab [21] – bei bestehenden Unsicherheiten [22] – bevorzugt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 68–119^b Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon <ul style="list-style-type: none"> ▫ ca. 26–31^b mit metastasiertem NPC ▫ ca. 42–87^b mit rezidivierendem NPC
<p>a. Angabe des pU b. Abweichung zwischen Summe (119) und Summanden (31 und 87) rundungsbedingt GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin benannt:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Der G-BA weist darauf hin, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine zulassungsüberschreitende Anwendung handelt. Folglich sind in den Fachinformationen keine Behandlungsprotokolle für das vorliegende Anwendungsgebiet dargestellt. Vor diesem Hintergrund werden in der vorliegenden Bewertung die Angaben des pU zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin mit der Therapieempfehlung des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) [23] sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [24] abgeglichen.

Auf Basis der Angaben des G-BA ist gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Dies kann zu weiteren Kosten führen.

II 2.1 Behandlungsdauer

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 wird, 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.

Der pU setzt für Cisplatin und Gemcitabin sowohl in der zu bewertenden Therapie als auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Behandlung über das gesamte Jahr an. Dabei geht er in der zu bewertenden Therapie von jeweils 6 Zyklen und in der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils von 6 bis 17,4 Zyklen aus. Jedoch sind der Zulassungsstudie zu Toripalimab (JUPITER-02) [25] bis zu 6 Zyklen zu entnehmen. Auch den der gleichlautenden Therapieempfehlung des NCCN [23] für das Anwendungsgebiet zugrunde liegenden Quellen [26,27] sind nur 4 bis 6 Zyklen zu entnehmen. Die in den ESMO-Empfehlungen [24] hierzu

zitierte Studie von Zhang et al. (2016) [28] zur Behandlung im Anwendungsgebiet erwähnt ebenfalls höchstens 6 Zyklen für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Toripalimab entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Cisplatin und Gemcitabin richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel [29] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg, 172,5 cm) [30] zugrunde.

Die Angaben zum Verbrauch von Cisplatin und Gemcitabin in der zu bewertenden Therapie wie auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen pro Gabe den Angaben der Studie JUPITER-02 sowie den der NCCN-Therapieempfehlung zugrunde liegenden Quellen [26,27] und der in den ESMO-Empfehlungen angegebenen Studie [28].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Kosten von Toripalimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2026, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der weiteren Wirkstoffe geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2025 wieder.

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 Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung (z. B. 0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [31] für die zu bewertende Therapie nachvollziehbar. Für Gemcitabin berücksichtigt der pU Kosten für die Verdünnung (z. B. 0,9 % Natriumchloridlösung). Die vom pU angesetzte Leistung ist gemäß Fachinformation [32] für die zu bewertende Therapie nachvollziehbar. Für die Kombinationstherapie mit Toripalimab berücksichtigt der pU bei der begrenzten Behandlungsdauer von Cisplatin und Gemcitabin keinen Verwurf.

Es fallen Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für die zu bewertende Therapie an, die der pU nicht veranschlagt (z. B. Kosten für die Verabreichung einer Infusion gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM] sowie für die Überwachung verschiedener Laborwerte).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist unklar, inwieweit die genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das betroffene nicht zugelassene Anwendungsgebiet zum Tragen kommen [31,32].

Für alle Wirkstoffe sind die vom pU gemachten Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe je applikationsfertiger Einheit (100 €) zum Stand 01.06.2025 plausibel [33].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 105 465,17 € bis 105 489,29 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind als Obergrenze plausibel, da der pU 6 anstatt der 4 bis 6 Zyklen für Cisplatin und Gemcitabin ansetzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 4901,52 € bis 14 284,35 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind überschätzt, da der pU 6 bis 17,4 anstatt der 4 bis 6 Zyklen ansetzt. Es ist unklar, inwieweit die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

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^b						
Toripalimab + Cisplatin + Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung	101 817,35	107,82–131,94	3540	105 465,17–105 489,29	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind als Obergrenze plausibel, da der pU 6 anstatt der 4 bis 6 Zyklen für Cisplatin und Gemcitabin ansetzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Cisplatin + Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung	2993,70–8681,72	107,82–382,63	1800–5220	4901,52–14 284,35	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind überschätzt, da der pU 6 bis 17,4 anstatt der 4 bis 6 Zyklen ansetzt. Es ist unklar, inwieweit die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Auf Basis der Angaben des G-BA ist gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Dies kann zu weiteren Kosten führen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erwähnt als Kontraindikationen die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und sonstige weitere Bestandteile. Er geht weiterhin davon aus, dass eine Behandlung des NPC mit Toripalimab grundsätzlich im ambulanten Bereich stattfindet. Eine genaue Angabe zu Anteilswerten macht der pU nicht.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, 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 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt für die Studie JUPITER-02 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: 14.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Nasopharynxkarzinom (ICD-10 C11) sowie Mundhöhle und Rachen (ICD-10 C00-C14); Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten [online]. 2024. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/>.
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2070 [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#233980>.
4. Prawira A, Oosting SF, Chen TW et al. Systemic therapies for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2017; 117(12): 1743-1752. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.357>.
5. Lee AW, Ma BB, Ng WT et al. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *J Clin Oncol* 2015; 33(29): 3356-3364. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9347>.
6. Spreafico A, Winquist E, Ho C et al. A Canadian Perspective on Systemic Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Curr Oncol* 2025; 32(1). <https://doi.org/10.3390/curroncol32010048>.
7. Chen S, Yang D, Liao X et al. Failure Patterns of Recurrence and Metastasis After Intensity-Modulated Radiotherapy in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: Results of a Multicentric Clinical Study. *Front Oncol* 2021; 11: 693199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693199>.
8. Howlett J, Hamilton S, Ye A et al. Treatment and outcomes of nasopharyngeal carcinoma in a unique non-endemic population. *Oral Oncol* 2021; 114: 105182. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105182>.
9. Tang LQ, Chen QY, Fan W et al. Prospective study of tailoring whole-body dual-modality [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with plasma Epstein-Barr virus DNA for detecting distant metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2861-2869. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.0816>.

10. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(31): 4873-4879. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.5501>.
11. Lee AW, Ng WT, Chan LL et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer-- success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014; 110(3): 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.02.003>.
12. Lin S, Pan J, Han L et al. Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin. *Radiother Oncol* 2014; 110(3): 385-389. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.011>.
13. Ng WT, Lee MC, Chang AT et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. *Oral Oncol* 2014; 50(5): 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.01.017>.
14. Peng G, Wang T, Yang KY et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012; 104(3): 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.013>.
15. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 981-991. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.013>.
16. Sun X, Su S, Chen C et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014; 110(3): 398-403. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.020>.
17. Wu F, Wang R, Lu H et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study. *Radiother Oncol* 2014; 112(1): 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.005>.
18. Yi J, Huang X, Gao L et al. Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 56. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-9-56>.
19. GKV 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.

20. Argirion I, Zarins KR, Suwanrungruang K et al. Subtype Specific Nasopharyngeal Carcinoma Incidence and Survival Trends: Differences between Endemic and Non-Endemic Populations. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21(11): 3291-3299.
<https://doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.11.3291>.
21. BeOne Medicines Germany. Tislelizumab (Tevimbra); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1254/#dossier>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Nasopharynxkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-119>.
23. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 10.12.2025]. URL: <https://www.nccn.org>.
24. Bossi P, Chan AT, Licitra L et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021; 32(4): 452-465. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.
25. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(20): 1961-1970. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20181>.
26. 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(29): 3273-3282. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00396>.
27. Jin Y, Shi YX, Cai XY et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(10): 1717-1725. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1219-x>.
28. 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(10054): 1883-1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-5).
29. Flint B, Das JM, Hall CA. Body Surface Area [online]. 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559005/>.

30. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision) [online]. 2025. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.

31. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2023. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2023-08/Accord_Fachinformation_Cisplatin.pdf.

32. Accord Healthcare. Fachinformation Gemcitabin Accord 100 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2024-01/Accord_Fachinformation_Gemcitabin_100%20mg_ml.pdf.

33. 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/anzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.