



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Toripalimab (D-1272)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. Mai 2026  
von 11:00 Uhr bis 11:46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Herr Dambacher

Herr Pfeifer

Frau Rylova

Frau Genet

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO)**:

Herr Dr. Laban

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Dr. Pogorzelski

Herr PD Dr. Klinghammer

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr PD Dr. Fetscher

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Krüger-Szabo

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Da gestern Pfingstmontag war, haben wir die Anhörungen am Dienstag, und wir beschäftigen uns jetzt zweimal mit Toripalimab, zum einen das Anwendungsgebiet A, das ist das Dossier D-1272, danach das Anwendungsgebiet B. Basis für Anwendungsgebiet A ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. April dieses Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer LEO Pharma Stellung genommen hat. Dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Als Verbände haben der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer LEO Pharma müssten anwesend sein Herr Dambacher, Herr Pfeifer, Frau Rylova und Frau Genet, für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Herr Professor Dr. Laban, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Dr. Pogorzelski und Herr PD Dr. Klinghammer, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Fetscher und Herr Professor Dr. Wiedemann, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Krüger-Szabo sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zu diesem Anwendungsgebiet A einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Danach folgt das Anwendungsgebiet B in anderer Zusammensetzung. Wer macht das für den pU? – Herr Dambacher, bitte schön.

**Herr Dambacher (LEO Pharma):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, über die Nutzenbewertung von Toripalimab mit dem Handelsnamen Loqtorzi im Anwendungsgebiet des rezidivierenden oder metastasierenden Nasopharynxkarzinoms sprechen zu können. Zunächst möchte ich Ihnen unser Team vorstellen: Mit mir heute anwesend sind Herr Stefan Pfeifer, Leiter der Critical Care Business Unit, der für übergeordnete Versorgungsaspekte zur Verfügung steht. Frau Svetlana Rylova, Medical Lead, ist Ansprechpartnerin für medizinische Fragestellungen, und Frau Astrid Genet unterstützt bei statistischen Fragestellungen. Mein Name ist Florian Dambacher. Ich leite bei der LEO den Bereich Market Access und Public Affairs.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren von Toripalimab geht es um die Erstlinientherapie beim rezidivierenden oder metastasierten Nasopharynxkarzinom. Für die betroffenen Patienten bedeutet diese Diagnose eine seltene aggressive Erkrankung mit hoher Krankheitslast und einer insgesamt sehr ungünstigen Prognose. Umso wichtiger ist die Verfügbarkeit von Therapien mit relevantem Überlebensvorteil für die Patienten.

Die Nutzenbewertung von Toripalimab basiert auf der Studie JUPITER-02. Dies ist eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie mit einem direkten Vergleich zwischen Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Cisplatin und Gemcitabin allein. Die Studie wurde in sehr erfahrenen Zentren durchgeführt, mit einer robusten Patientenzahl und unter Bedingungen, die die klinische Versorgung in Deutschland gut abbilden. Aus Sicht von LEO Pharma ist dies eine

hochwertige und belastbare Basis für die Nutzenbewertung, insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit dieser Indikation in Europa.

Betrachtet man die Studienergebnisse, wird Folgendes deutlich: Toripalimab reduziert das Sterberisiko um rund 40 Prozent und verlängert somit das Gesamtüberleben um mehr als zweieinhalb Jahre bei erhaltener Lebensqualität. Für die Patienten bedeutet dies konkret, sie haben spürbar mehr Zeit, in der die Erkrankung kontrolliert ist und das Leben weiterhin aktiv gelebt werden kann. Gleichzeitig zeigt Toripalimab ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprechen dem erwarteten Klasseneffekt eines PD-1-Inhibitors. Es gibt keine neuen Sicherheitssignale und keine Hinweise darauf, dass Sicherheitseffekte den Überlebensvorteil relativieren müssen.

In der Gesamtschau sehen wir einen eindeutigen patientenrelevanten Nutzen von Toripalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der sich in einem deutlichen Überlebensvorteil bei erhaltener Lebensqualität und einem bekannten kontrollierbaren Sicherheitsprofil zeigt. Daraus ergibt sich aus Sicht von LEO Pharma für Toripalimab ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion und stehen Ihnen sehr gerne für Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dambacher, für diese Einführung. – Sie haben gerade am Schluss gesagt „für alle Patienten im Anwendungsgebiet“ – und damit sind wir schon bei einem wichtigen Punkt, den die Kliniker angesprochen haben. In der schriftlichen Stellungnahme wird von den Klinikern ausgeführt, dass es aus medizinischer Sicht basierend auf der Effektmodifikation beim Parameter rezidivierend versus primär metastasierend keine Aufteilung der Patientengruppe in getrennte Patientengruppen geben sollte, da die biologische Rationale für diese Effektmodifikation fehle. Sie haben das gerade gesagt, das gesamte Anwendungsgebiet haben Sie in den Vordergrund gestellt. Deshalb würde mich interessieren, von den Klinikern auch hier zu Protokoll zu hören, wie sie diese Einschätzung begründen und wie die näher erläutert werden könnte. Wer von den Klinikern möchte uns dazu etwas sagen? Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Dr. Klinghammer. Bitte schön.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Bei Patienten, die ein Lokalrezidiv haben oder aber eine Metastasierung aufweisen oder beides, ist das eine Situation, in der wir eine medikamentöse Therapie anstreben, vormals mit Cisplatin, Gemcitabin und durch die Einführung des Checkpoint-Inhibitors in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor, der hier diskutiert wird. Die Abwägung ist aber nicht so zu treffen, dass man die einzelnen Szenarien Lokalrezidiv gegenüber metastasiert oder beides vorliegend, Lokalrezidiv und metastasiert voneinander trennt. Alle diese drei, wenn man sie betrachten will, unterschiedlichen Szenarien qualifizieren für die medikamentöse Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Klinghammer. – Hat jemand Ergänzungen? Ich sehe eine Wortmeldung vom Herrn Pogorzelski. Bitte schön, Herr Dr. Pogorzelski.

**Herr Dr. Pogorzelski (DGHO):** Grundsätzlich kann ich das nur bestätigen und das wird geteilt. Zum einen ist es so, dass wir sowohl therapeutisch nicht unterscheiden, wie Herr Klinghammer schon ausgeführt hat, zwischen ausschließlich rezidiviert oder metastasiert und/oder metastasiert und dass wir, wenn wir die gesamte Studienlandschaft betrachten, keine biologische Rationale haben, warum es hier einen Unterschied geben sollte. Letztlich ist zu bedenken, dass in den Subgruppenanalysen getestet wurde, eine Vielzahl von Subgruppenanalysen und nicht für dieses multiple Testen in irgendeiner Form statistisch sozusagen Rechnung getragen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pogorzelski. – Frau Schiller vom GKV-Spitzenverband hat sich gemeldet. Bitte schön, Frau Schiller.

**Frau Dr. Schiller:** Ich hätte dazu direkt eine Nachfrage, wenn ich darf. Sie haben schon zur biologischen Rationale ausgeführt und dass es in der Therapie keinen Unterschied macht. Mich würde noch interessieren, ob es Unterschiede auf die Prognose gibt, die beobachtet wurde; denn die Studie wurde auch nach Krankheitsstadium metastasiert, rezidiert stratifiziert. In diesem Zusammenhang würde mich von den Klinikern interessieren, wie sich Alter und Geschlecht auf die Prognose auswirken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Schiller. – Wer möchte dazu etwas sagen? Ich sehe Herrn PD Dr. Klinghammer und Herrn Dr. Laban. Herr Klinghammer, bitte.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Beim Nasopharynxkarzinom haben wir eine Patientenpopulation, die häufig jünger ist und prädominant Männer betrifft. In Europa ist das im Vergleich zu den Asiaten oder Nordafrika, wo das eine endemische Erkrankung ist, generell eine seltene Erkrankung. Dahin gehend Ihre Frage zu beantworten: Wir sehen prädominant jüngere Patienten, und darüber hinaus gibt es eine Prädominanz für Männer.

Bei der Aussage hinsichtlich der Prognose, inwieweit ein prognostischer Unterschied hinsichtlich des Lokalrezidivs oder der metastasierten Situation besteht, ist es so, dass es für unsere Therapieentscheidung keine Relevanz hat, weil wir uns unabhängig davon, ob ein Patient lokal rezidiert ist oder eine metastasierte Situation vorliegt, in einem palliativen Behandlungssetting bewegen und unseren Patienten eine bestmöglich wirksame Therapie anbieten wollen, die zu einer Remission führt. Diese Unterscheidung, ob es einen prognostisch relevanten Unterschied gibt, hat keinen Einfluss auf die Therapie. Vielleicht kennen meine Kollegen die genaueren Daten, ich weiß es aus dem Kopf nicht, weil es für uns im klinischen Alltag keine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Klinghammer. – Herr Professor Dr. Laban, bitte.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHO):** Da möchte ich mich anschließen. Herr Dr. Klinghammer hat das sehr gut dargestellt. Zu dem Nasopharynxkarzinom in Deutschland haben wir zu dieser Frage, ob rezidierte oder metastasierte Patienten eine unterschiedliche Prognose haben, keine Daten. Da müsste man sich, wie gesagt, im asiatischen Raum umschaun. Was wir zum Geschlecht wissen, ist, dass weibliche Patientinnen eine bessere Prognose auch beim Nasopharynxkarzinom haben. Das haben wir in den deutschen Krebsregisterdaten einmal analysiert. Die Publikation kommt bald heraus. Sie ist schon angenommen. Aber das sehen wir bei allen Primärtumorregionen. Zu rezidiert oder metastasiert kann man eigentlich keine Unterscheidung machen. Das machen wir klinisch nicht, und die würden die gleiche Therapie bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laban. – Frau Schiller, Frage beantwortet, Nachfrage, neue Frage?

**Frau Dr. Schiller:** Vielen Dank. Diese Frage ist beantwortet. Ich würde gerne an den pU noch Fragen stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Schiller:** Mich würde noch interessieren, warum in der Studie entgegen der Empfehlungslage keine konsolidierende lokoregionäre Bestrahlung und warum zur supportiven Therapie von Knochenmetastasen nur Bisphosphonate und kein Denosumab erlaubt war und warum nur ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen überhaupt diese erhielt und ein relevanter Teil nicht und da noch zum Hintergrund, wie der Zugang zur palliativen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen geregelt war und was Ihre Erklärung dafür ist, dass diese wiederum nur ein Patient erhielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schiller. – Frau Rylova, bitte.

**Frau Rylova (LEO Pharma):** Die konsolidierende Bestrahlung in dieser Situation kann laut Experten nur bei lokalregionalen Rezidiven infrage kommen, und das ist eine seltene Situation

in diesem Anwendungsgebiet. Laut unserem Protokoll wurde die palliative Bestrahlung erlaubt, wenn das nicht eine Zielvision wäre. Das wurde nach Ermessen des Berufsarztes in der Studie angewendet. Die Gründe für den Einsatz oder Nichteinsatz palliativer Bestrahlung wurden während der Studie nicht systematisch erfasst und liegen uns nicht vor. Insgesamt kann man zusammenfassen, dass der Stellenwert von konsolidierender Bestrahlung in dieser Situation sehr gering ist und wenig Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die palliative Bestrahlung dient nur zur Schmerzlinderung und lokalen Kontrolle, hat aber keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rylova. – Herr Laban, Sie haben sich dazu ergänzend gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO):** Ja, ich hätte noch eine ergänzende Stellungnahme dazu. Aus klinischer Sicht ist in dieser Situation nicht standardmäßig eine Radiotherapie vorgesehen. Das ist in der rezidierten Situation. Die Patienten haben als kurative Therapie in der Erstlinie eigentlich immer eine Radiotherapie, meistens mit Chemotherapie, weil die meisten lokoregionär fortgeschritten sind. Das heißt, die Radiotherapie ist in dieser Situation nachrangig. Die hatten eine volle Dosis, und in dem Bereich ist auch die Dosis, die man anbringen kann, limitiert. Das heißt, es ist immer eine Einzelfallentscheidung, nicht eine Standardentscheidung, dass man zu der Systemtherapie eine Radiotherapie dazugibt, sondern nur bei Patienten, die Läsionen haben, die zum Beispiel durch eine Radiotherapie einen Benefit haben, zum Beispiel bei schmerzhaften Knochenmetastasen. Das ist also eine Einzelfallentscheidung, die man nicht generalisiert treffen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laban. – Frau Schiller, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Schiller:** Zur Strahlentherapie, ja. Könnten Sie noch etwas zur supportiven Therapie sagen, warum nur Bisphosphonate und warum ein Teil auch diese nicht erhielt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rylova, bitte.

**Frau Rylova (LEO Pharma):** Der Einsatz von Bisphosphonaten war in der Studie laut Protokoll erlaubt, und wir haben eine ähnliche Ausgangslage für die Gruppen. Die beiden Gruppen haben eine ähnliche Anzahl von Knochenmetastasen, zur Baseline 40 Prozent, und 60 Prozent der Patienten in beiden Gruppen haben Bisphosphonate vor der Studie bekommen. Während der Studie haben nur fünf neue Patienten Knochenmetastasen entwickelt, und nur einer hat das angewendet. Zu der Frage, warum sie das angewendet haben oder nicht, haben wir die gleiche Aussage. Die Gründe für den Einsatz oder Nichteinsatz wurden nicht systematisch erhoben und liegen uns nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rylova. – Herr Klinghammer, Sie haben die Hand oben. Ist das dazu oder ist das noch eine alte Hand?

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Das ist eine alte Hand, Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Johner vom IQWiG, bitte.

**Frau Johner:** Meine Frage ging auch in die Richtung der konsolidierenden Strahlentherapie, und die Kliniker haben schon ausgeführt, dass es eine sehr seltene Situation sei. Doch noch einmal von meiner Seite die Nachfrage: Die Leitlinie ist sehr eindeutig für die Patienten mit de novo-metastasiertem Nasopharynxkarzinom, dass spezifisch für diese Patienten, die in der Vortherapie noch keine Strahlentherapie, zumindest nicht für das Nasopharynxkarzinom bekommen haben können, eine zusätzliche Strahlentherapie, also zusätzlich zur systemischen Chemotherapie, in Abhängigkeit vom Ansprechen empfohlen wird und auch in einer randomisierten Studie eine Verlängerung des Überlebens gezeigt werden konnte. Von daher jetzt doch noch einmal meine Frage, wie Sie die Bedeutung der konsolidierenden Strahlentherapie für diese Patientinnen und Patienten, also die mit *de novo*-metastasiertem

Nasopharynxkarzinom, einschätzen und was vielleicht Gründe dafür sind, warum diese Patientinnen und Patienten keine Indikationen für diese Strahlentherapie haben könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Pogorzelski und Herr Dr. Klinghammer haben sich gemeldet. Herr Dr. Pogorzelski, bitte.

**Herr Dr. Pogorzelski (DGHO):** Es gibt zu diesem Sachverhalt eine randomisierte Phase-III-Studie von 2020, wo bei *de novo*-metastasierten Patienten genau dieses Konzept, das gerade umfassend beschrieben wurde, evaluiert wurde. Zum einen muss gesagt werden, dass hier in der Studie *de novo*-Patienten circa, glaube ich, 30 Prozent waren. Das heißt, für die vorbestrahlten Patienten, die initial eine lokal begrenzte Erkrankung hatten, kommt dieses Konzept schon einmal nicht infrage. Das heißt, wir reden von einer Subgruppe in dieser Studie. Darüber hinaus war es dort so, dass man mit einer Chemotherapie gestartet hat und nur die Patienten, die ein gutes Ansprechen gezeigt haben, also komplette Remission oder partielle Remission, hatten dann die Option, nach Randomisierung bestrahlt zu werden. Das heißt, wir reden hier von einer Subgruppe einer Subgruppe. Wir reden in diesem Studienkollektiv grundsätzlich von vielleicht 15 bis 20 Prozent von Patienten, bei denen das überhaupt denkbar gewesen wäre. Vor dem Hintergrund glaube ich, dass es extrem schwierig wäre, ein solches Konzept von vornherein fest in ein solches Protokoll zu integrieren, wo ein neuer Wirkstoff getestet wird. Im Alltag muss man sagen, das ist eine Option. Die Leitlinien sagen, dass man dies durchaus durchführen kann, aber es ist definitiv nicht der alltägliche Standard und insgesamt eine kleine Gruppe der Gesamtzahl an Patienten, die wir in diesem Setting behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Pogorzelski. – Herr Dr. Klinghammer, bitte.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Ich habe keine Ergänzung. Es ist alles gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Johner, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Johner:** Vielleicht nur noch eine Einordnung, dass uns im Studiendesign irritiert hat, dass es grundsätzlich verboten war, eine solche Strahlentherapie als begleitende Therapie einzusetzen. Meines Wissens waren 40 Prozent der Patienten in der Studie *de novo*-metastasiert. Weil wir keine Angaben dazu haben, wie viele dieser Patienten in den ersten drei Monaten ein Ansprechen gezeigt haben, können wir keine Abschätzung dazu machen, wie groß diese Gruppe in der Studie gewesen sein könnte. Das noch von meiner Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zurück zu Frau Schiller, Sie waren die Fragerin. Sind Ihre Fragen beantwortet?

**Frau Dr. Schiller:** Ja, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, danach Frau Teupen von der PatV. Aber ich sehe gerade, Herr Professor Laban hatte sich noch zum vorherigen Komplex gemeldet. Herr Professor Laban, bitte.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO):** Ich hätte noch eine kurze Ergänzung zu der Nachfrage von Frau Johner, warum das nicht im Protokoll war. Ich habe das Protokoll nicht geschrieben, aber die Studie, die Herr Pogorzelski gerade dargestellt hat, wurde 2020 publiziert. Das heißt, da war diese Studie schon aktiv, und bei einer laufenden Studie ein Amendment einzubringen, ist, glaube ich, immer schwierig. Unabhängig davon, selbst wenn man jetzt eine neue Studie konzipieren würde, wäre es, glaube ich, relativ schwierig, den Standardarm zu definieren, gerade, was die zusätzliche Radiotherapie bei so einer Subgruppe betrifft. In vielen interventionellen Studien, die eine Systemtherapie testen, ist eine begleitende Radiotherapie ausgeschlossen. Das ist für mich eher Standard, als dass es eine Besonderheit ist. Wenn eine Radiotherapie erforderlich ist, dann kann man die meistens vor Einschluss und Randomisation durchführen und muss dann aber nach der Radiotherapie eine gewisse Wartezeit in Kauf nehmen. So ist das meistens geregelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Laban. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zu den Subgruppen, aber vorher eine kurze Frage zur Radiotherapie, da das gerade so ausführlich diskutiert wurde. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass es wirklich nur um die Patienten geht, die primär metastasiert waren, die also im ursprünglichen Erkrankungsfeld noch keine Strahlentherapie hatten. Bei denen ist es tatsächlich so – das geht vielleicht auch über die zweite Frage –, die sind primär metastasiert. Ist es da Standard, noch einmal in dem ursprünglichen Erkrankungsbereich eine Strahlentherapie zu machen? Oder sind, sage ich einmal salopp ausgedrückt, die Metastasen schneller, und sind das die, die das Overall Survival primär bestimmen? Das geht in diese zweite Frage bezüglich der Subgruppen über. Ich weiß nicht, ob ich mich klar ausgedrückt habe. Man hat eine ... (akustisch unverständlich) Lokalthherapie, wenn man schon primär Metastasen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klinghammer hat die Hand gehoben. Bitte schön.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** In der Situation, in der man primär metastasiert ist, erfordert das eine medikamentöse Therapie. „Primär metastasiert“ heißt, dass vormals keine Erkrankung da gewesen ist, die dann in irgendeiner Art und Weise schon behandelt worden wäre. Deshalb ist es so, es gibt kein vorheriges Feld, das vorher schon bestrahlt wurde. Wie von den Vorrednern erläutert, ist dann in Erwägung zu ziehen, bei gutem Ansprechen eine konsolidierende Bestrahlung hinzuzunehmen, basierend auf den Daten, die Herr Pogorzelski referiert hat. Aber die primäre Entscheidung in der metastasierten Situation ist die medikamentöse Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klinghammer. – Herr Pogorzelski, Sie haben sich auch gemeldet, bitte schön.

**Herr Dr. Pogorzelski (DGHO):** Ich will das unterstreichen. Wir reden hier von einer sehr individuellen, komplexen Situation. Genau wie Herr Klinghammer gesagt hat, in einer metastasierten Situation ist die Systemtherapie absolut führend. Dann haben wir eine Phase-III-Studie, die uns nahelegt, dass wir, wenn die Systemtherapie gut greift, das Ergebnis unter einer Chemotherapie-Dublette eventuell verbessern können, wenn wir dann noch lokal bestrahlen. Diese Daten lagen noch nicht vor, als das Konzept für diese Studie designiert wurde. Das heißt, wir reden von einem sehr komplexen Feld. Auch die Immuntherapie war in dieser randomisierten Phase-III-Studie von 2020 noch kein Thema und nicht Teil der Fragestellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pogorzelski. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das ist mir jetzt klar. Das Zweite zielt noch einmal auf die Subgruppen ab, was von der GKV, von Frau Schiller, am Anfang gefragt wurde. Das IQWiG hat bei den primär metastasierten Patienten keinen Zusatznutzen gesehen, primär metastasiertes Nasopharynxkarzinom. Dazu hat der pU in der Stellungnahme ausgeführt – die liegt Ihnen nicht vor –, dass die metastasierte Gruppe ungünstigere prognostische Marker hätte, unter anderem mehr Lebermetastasen. Da es hier um primär Metastasierte geht, kommen in der rezidierten Gruppe wohl auch Lebermetastasen vor, aber eben seltener. In dieser Studie wurde eine Add-on-Therapie zum bisherigen früheren Therapiestandard Gemcitabin und Cisplatin gegeben. Jetzt ist meine Frage: Wie ist es klinisch bei Patienten, die primär metastasieren? Die werden möglicherweise ein, weiß ich nicht, aggressiveres Tumorstadium haben, wenn die schon gleich Metastasen bekommen. Könnte es sein, haben Sie da Erfahrung? Ich weiß, es gibt wenig Patienten in Deutschland, aber haben Sie da Erfahrung, ob die unter Umständen einen so raschen Krankheitsverlauf haben, dass möglicherweise eine zusätzliche Komponente zur Systemtherapie vielleicht dann, ich sage es einmal in Anführungsstrichen, „zu spät kommt“, um noch etwas zu erreichen? Könnte das sein? Wissen Sie darüber etwas? Oder ist das einfach nicht bekannt, weil es hier zu selten ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Laban, Herr Klinghammer und Herr Pogorzelski haben sich gemeldet. Bitte, Herr Laban.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHO):** Vielleicht einmal kurz zu dieser rezidiert versus metastasiert Gruppierung oder Subgruppenanalyse: Ich glaube, da besteht ein Missverständnis, dass die metastasierten nur primär metastasierte Patienten waren. Das ist, glaube ich, nicht der Fall, sondern üblicherweise werden Patienten, wenn sie Fernmetastasen haben – – Meistens wird differenziert, sind die Patienten recurrent, oder sind sie recurrent mit, also metastatic plus/minus recurrent? Die Unterscheidung ist quasi, ist das eine lokale, vortherapierte Erkrankung, oder ist es eine Fernmetastasierung? Das heißt, diese Differenzierung gibt es, aber üblicherweise ist es nicht so, dass dann nur die Primärmetastasierten als metastasiert bezeichnet werden, sondern wenn jemand nach einer vorherigen Therapie Lungenmetastasen entwickelt, ist der metastasiert.

Die andere Frage war, ob Patienten, die Fernmetastasierungen haben, anders laufen als Patienten mit lokoregionärer Erkrankung. Wir behandeln an jedem dieser Zentren wahrscheinlich eine Handvoll von Patienten pro Jahr. Konrad hat mehr, er hat das gerade gezeigt. Ich habe nicht genug Patienten behandelt, um zu sagen, dass es da einen Unterschied gibt. Die individuelle Dynamik ist dann doch häufig zu unterschiedlich, um aus meiner Sicht wirklich generalisierte Aussagen zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laban. – Herr Klinghammer, bitte.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Ich wollte ausführen, dass die Studie, die wir hier diskutieren, und die Daten zum Nutzen des Checkpoint-Inhibitors diese Differenzierung nicht zulassen. Die Studie war darauf nicht gepowert, diese Unterschiede herauszuarbeiten. Ich denke, alles andere lässt diesen Schluss, den man hier hinterfragt, nicht zu. Wir können keine Aussage dazu treffen, ob jemand tatsächlich mit einer primär metastasierten Situation einen geringeren Benefit hat oder nicht, weil die Studie darauf nicht gepowert war. Wir haben in Deutschland sicher und weltweit nicht bekannt für diese Situation keine Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Klinghammer. – Herr Dr. Pogorzelski, bitte.

**Herr Dr. Pogorzelski (DGHO):** Neben dem Punkt, dass diese Subgruppenanalyse nicht gepowert ist, haben wir 61 gegen 56 Patienten, also ein deutlich geringeres Kollektiv. Für die Gesamtstudie, wo die entsprechende Power berechnet wurde, gilt auch, dass die Hinzunahme des Checkpoint-Inhibitors im PFS sowohl für rekurrent als auch metastasiert diesen Vorteil zeigt. Die Frage ist ein wenig, was passiert im Unterschied vom PFS zum OS. Was dann im Paper recht eloquent beschrieben wird, ist die Tatsache, dass immerhin 42 Prozent der Patienten, die als metastasiert geführt sind, in der Second- oder Furtherline einen Checkpoint-Inhibitor bekommen und somit möglicherweise von diesem Checkpoint profitiert haben, während das in der Gruppe der Lokalen, also der Rekurrenten, nur knappe 20 Prozent waren. Vor dem Hintergrund haben wir eine Imbalance, es waren 27 Prozent, also eine Imbalance an der Rate an Patienten, die eine Chance hatten, die Wirkung des Checkpoint-Inhibitors zu erleben. Das ist für mich vornehmlich der Grund, warum wir vielleicht dort diesen Unterschied sehen.

Ergänzend: Es gibt eine Studie mit Penpulimab, das ist ebenfalls eine Phase-III, die vor kurzem veröffentlicht wurde, auch ein Checkpoint-Inhibitor gegen PD-1. Auch dort sehen wir diesen Vorteil im PFS, sowohl für rekurrent als auch metastasiert, sodass man sagen muss, wenn man das Gesamtbild betrachtet, ist das hier ein Ausreißer in einer viel zu kleinen Subgruppe, als dass man daraus Schlüsse ziehen sollte, und darauf war es schlussendlich weder gepowert, noch sehen wir insgesamt, wie wir das gerade diskutiert haben, dafür eine biologische Rationale, und wir haben ein hohes Crossover, und ergänzend, nicht Crossover im Protokoll vorgesehen, aber einfach durch die Furtherline-Therapie, auch vor dem Hintergrund, dass Checkpoint-Inhibitoren in Asien zu dem Zeitpunkt schon zugelassen waren. Das heißt, man konnte das letztlich relativ unkompliziert einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pogorzelski. – Frau Müller, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Ja, die ist beantwortet. Vielleicht noch an den pU zu den Subgruppen: Das war das, was mich am Anfang irritiert hatte. Die Kliniker haben darauf hingewiesen, dass man ursprünglicherweise unterscheidet zwischen Patienten, die nur Lokalrezidiv haben, und den Patienten, die metastasiert sind, plus/minus Lokalrezidiv. Das wären also die Primärmetastasierten und die Sekundärmetastasierten, sage ich einmal. Der pU hat aber, wenn ich das richtig verstanden habe, da in der rezidierten Gruppe auch Patienten mit Hepa-Metastasen sind, eine andere Aufteilung gemacht. Vielleicht kann der pU noch ein paar Worte dazu sagen, zumal Sie das in Ihrer Stellungnahme thematisiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU antworten? – Frau Genet, bitte.

**Frau Genet (LEO Pharma):** Ich denke, wir haben die Frage nicht gut beantwortet. Sie möchten wissen, warum in der Gruppe der rezidivierenden Patienten manche schon Metastasen hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Genau. Das ist die Frage, Herr Hecken hatte auch so eingeführt, Primärmetastasierte. Von den Klinikern wurde eben die eigentlich für mich übliche Aufteilung gewählt, nämlich Patienten, die nur ein Lokalrezidiv haben, und Patienten, die Fernmetastasen haben, entweder mit Lokalrezidiv, dann haben sie die Sekundär- oder die Primärfernmetastasen sozusagen. Wenn Sie dazu noch etwas sagen können, weil Sie darauf auch eingegangen sind. In der rezidierten Gruppe, nach der aufgeteilt wurde, sind auch welche mit Fernmetastasen, sozusagen das, was Herr Hecken am Anfang über die Aufteilung gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rylova, bitte.

**Frau Rylova (LEO Pharma):** Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, wollen Sie die Verteilung von Fernmetastasen in die rezidierte Gruppe wissen?

**Frau Dr. Müller:** Genau.

**Frau Rylova (LEO Pharma):** Okay. Genaue Zahlen liegen mir nicht vor, aber die meisten haben Fernmetastasen, auch in dieser Gruppe mehr als 80 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Pogorzelski, bitte.

**Herr Dr. Pogorzelski (DGHO):** Es gab die Diskussion, was als metastasiert gilt in dieser Subgruppenanalyse, wo wir den Vorteil für den Checkpoint-Inhibitor nicht sehen, das ist Baseline disease based metastatic. Im Paper ist das definiert, das sind 61 Patienten, die als primär metastasiert beschrieben werden, und da steht, primary metastatic disease is defined as de novo metastatic disease as initial diagnosis. Das heißt, wir reden ausschließlich von *de novo*-metastasierten Patienten, nicht von Patienten, die eine Rekurrenz mit Fernmetastasen erleben. In dieser Gruppe, *de novo*-metastasiert, haben wir dieses ominöse Phänomen, dass dort der Checkpoint bei diesen relativ kleinen Fallzahlen das Signifikanzniveau reißt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Pogorzelski. – Frau Müller, das war es.

**Frau Dr. Müller:** Genau, das wollte ich wissen. Es ging etwas durcheinander. Zwischendurch kam das nochmal anders aufgeteilt. Es wurde aber am Anfang richtig eingeführt. Wir haben wirklich nur die *de novo*-Metastasierten in der Gruppe, in der sich kein OS-Vorteil gezeigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Frau Teupen hat zurückgezogen. Frau Johner, Sie stehen noch auf meinem Zettel.

**Frau Johner:** Meine Frage wurde schon beantwortet, vielleicht aber das, was ich sowieso noch am Ende hätte nachfragen wollen. Der pharmazeutische Unternehmer hat erfreulicherweise die Ergebnisse zu den immunvermittelten UE nachgereicht. Meine Frage dazu: Um einen

Eindruck zu bekommen, welche Ereignisse eingegangen sind, wäre es für uns sehr hilfreich, wenn Sie uns die Ergebnisse der immunvermittelten Nebenwirkungen nach SOC und PT nachreichen könnten. Das wäre sehr gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – pU, geht das? Frau Genet, bitte.

**Frau Genet (LEO Pharma):** Das können wir grundsätzlich machen, aber Sie hatten uns in Ihrer Nutzenbewertung nur nach den gesamten UE gefragt. Die Darstellung der SOC und PT haben wir schon im Dossier eingereicht. Die Liste der SOC/ PT war vordefiniert. Deshalb kommt hier nichts anderes heraus, als das, was im Dossier zu den SOC und PT schon dargestellt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es wäre trotzdem gut, wenn Sie es – –

**Frau Genet (LEO Pharma):** Die Frage der Selektion der SOC und PT, die immunvermittelt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Johner, bitte.

**Frau Johner:** Tatsächlich wäre es für uns gut, das zu sehen. Das ist eigentlich auch der Standard, den wir sehen, dass zu den immunvermittelten UE noch die SOC- und PT-Listen nachgereicht werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE haben Sie das mit den Stellungnahmen genauso aufgedröselnt nachgeliefert. Deshalb wäre es für uns gut, das auch für die immunvermittelten UE genau in dieser Form zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann bitte ich den pU, das, sofern möglich und gewollt, bis Freitag nachzureichen. Herr Laban, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO):** Ja, es ging um diese Tabelle in der Publikation. Das habe ich nachgeschaut, und Herr Pogorzelski hat es richtig dargestellt. Ich habe es falsch dargestellt. Das wollte ich vorhin sagen. Herr Pogorzelski hat es dann aber beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde, Gibt es weitere Fragen? – Frau Benestante von der KBV, bitte.

**Frau Dr. Benestante:** Frau Schiller hat den pU bereits zu den antiresorptiven Therapien gefragt, und ich wollte gerne die Kliniker bitten, außer ich habe es nicht mitbekommen, ob sie kurz noch einmal darauf eingehen könnten, ob die in der Studie angebotenen antiresorptiven Therapien der Versorgungspraxis entsprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klinghammer, bitte.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Ja, die entsprechen dem klinischen Versorgungsstandard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, der Rest nickt oder schaut gerade aus. Das Geradeausschauen wird als Zustimmung gewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist die Frage beantwortet, Frau Benestante?

**Frau Dr. Benestante:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie weitere Fragen, Frau Benestante?

**Frau Dr. Benestante:** Ja, eine hätte ich noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Benestante:** Toripalimab ist ungefähr zeitgleich mit dem Tislelizumab im Anwendungsgebiet auf den Markt gekommen, und ich hätte eine Frage zum Stellenwert der beiden Therapien jetzt in der kurzen Zeit, wie Sie die beiden in der Praxis anwenden und wie der Stellenwert dieser beiden Therapieoptionen ausschaut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Pogorzelski, bitte.

**Herr Dr. Pogorzelski (DGHO):** Im klinischen Alltag ist die Kombination von Cisplatin, Gemcitabin plus einen der beiden Checkpoint-Inhibitoren der neue Standard of Care wann immer möglich und wenn keine Kontraindikationen vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Benestante, hilft Ihnen das?

**Frau Dr. Benestante:** Also es wird keiner von den beiden bevorzugt eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Klinghammer, bitte.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Das dürfen wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Laban, bitte.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO):** Es gibt auch keine vergleichenden Daten zwischen den beiden Checkpoint-Inhibitoren. Von den anderen zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren in unzähligen Indikationen wissen wir eigentlich so gut, dass es sich wahrscheinlich um einen Klasseneffekt handelt, sodass wir auch aus klinischer Sicht keine Begründung sehen würden, Patienten so eine Studie zu empfehlen. Als akademische Studie würden wir das auch nicht aufsetzen, Checkpoint-Inhibitor gegen einen anderen Checkpoint-Inhibitor. Ich glaube nicht, dass das einen Sinn macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Benestante, damit geben wir uns zufrieden. Wir haben noch keine Erfahrungen. Wir sehen häufig, dass Produkte in der gleichen Klasse am Ende in den Leitlinien doch unterschiedlich reüssieren, weil sie im klinischen Alltag doch minimale Unterschiede sehen. Aber hier sind wir noch nicht so weit, sondern die Aussage war jetzt, okay, beide. – Gibt es weitere Fragen? Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, ein kurzes Fazit im Anwendungsgebiet A zu ziehen. Ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dambacher. Nach einer kurzen Unterbrechung, weil bei den Experten ein Wechsel stattfindet, machen wir mit dem Anwendungsgebiet B weiter. Bitte schön.

**Herr Dambacher (LEO Pharma):** Genau, das übernehme wieder ich. Herzlichen Dank für die gute Diskussion zu Toripalimab im Anwendungsgebiet des rezidivierenden oder metastasierenden Nasopharynxkarzinoms. Gerne möchte ich das Gesagte ein wenig zusammenfassen: Angesichts des ausgeprägten und klinisch bedeutsamen Überlebensvorteils von über zweieinhalb Jahren bei erhaltener gesundheitsbezogener Lebensqualität und gut kontrollierbaren Nebenwirkungen ergibt sich aus unserer Sicht in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Toripalimab für alle Patienten im Anwendungsgebiet. – Ganz herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dambacher, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die Fragen beantwortet haben, auch an die AkdÄ, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat. Wir werden das diskutieren und wägen. Damit beende ich diese Anhörung. Wir müssen, auch es wenn beim pharmazeutischen Unternehmer die gleiche Besetzung ist, trotzdem für 15 Minuten unterbrechen, weil wir für die nächste Anhörung andere klinische Experten haben. Ich unterbreche die Sitzung bis 11 Uhr. Für diejenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:46 Uhr