

Medicinrådets vurdering af toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk kræft i næsesvælget

*Patienter, som ikke er egnede til kirurgi eller
strålebehandling*

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. april 2026

Ikrafttrædelsesdato 29. april 2026

Dokumentnummer 238462

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Toripalimab (Loqtorzi)

Indikation Toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk nasofaryngealt karcinom, som ikke kan behandles med kirurgi eller strålebehandling.

Lægemiddelfirma Leo Pharma

ATC-kode L01FF13

Sagsbehandling

Proces 14-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 1. oktober 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 16. januar 2026

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 17. marts 2026

Rådets anbefaling 29. april 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 14 uger (70 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende hoved- og halskræft



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	6
1.1	Om vurderingen	6
1.2	Kræft i næsesvælget	6
1.3	Toripalimab	7
1.4	Nuværende behandling	7
2.	Effekt og sikkerhed	8
2.1	Kliniske studier	8
2.1.1	Intervention og komparator	8
2.1.2	Population	9
2.1.3	Effektmål	10
2.2	Sammenligning af effekt og sikkerhed	10
2.2.1	PSF, OS, ORR, DoR og DCR	12
2.2.2	Efterfølgende behandling	13
2.2.3	Helbredsrelateret livskvalitet	13
2.2.4	Sikkerhed	13
2.3	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	14
3.	Referencer	15
4.	Sammensætning af fagudvalg	16
5.	Versionslog	17
6.	Bilag	18
6.1	Baselinekarakteristika for patienter i JUPITER-02	18
6.2	Kaplan Meier-plots for OS og PFS	20
6.3	Efterfølgende behandling	22
6.4	Sikkerhed	23



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 16.



Begreber og forkortelser

BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
DoR:	Responsvarighed (<i>Duration of Response</i>)
DSS:	Sygdomsspecifik overlevelsesrate (<i>Disease-Specific Survival</i>)
EBV:	Epstein-Barr virus
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>
EORTC-QLQ-N&H35:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Head and Neck Cancer Module</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HR:	Hazard ratio
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-Related Quality of Life</i>)
INV:	Investigator
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NPC:	Nasofaryngealt karcinom (<i>Nasopharyngeal cancer</i>), kræft i næsesvælget
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free Survival</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
WHO:	Verdenssundhedsorganisationen (<i>World Health Organization</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin til behandling af patienter med recidiverende eller metastatisk kræft i næsesvælget, som ikke er egnede til kirurgi eller strålebehandling.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Leo Pharma.

Leo Pharma fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 19. september 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Kræft i næsesvælget

Kræft i næsesvælget (nasofaryngealt karcinom, herefter NPC) er en epitelial malignitet, som udgår fra slimhinden i svælget bag næsen (nasofarynx). NPC inddeles i fire histologiske undertyper: Keratiniseret planocellulært karcinom (type I), ikke-keratiniseret differentieret (type II), ikke-keratiniseret udifferentieret (type III) samt basaloid planocellulært karcinom (differentieret) [1].

NPC forekommer med markant geografisk variation og er vedvarende udbredt (endemisk) i visse områder, herunder det sydlige Kina og Sydøstasien, Nordafrika samt den oprindelige befolkning i Grønland, Canada og Alaska [2]. I endemiske områder forekommer NPC næsten udelukkende som udifferentierede karcinomer, der er tæt associeret med Epstein-Barr virus (EBV) [3]. I Danmark udgør de differentierede undertyper ca. 10–15 % af tilfældene, mens ca. 75 % er udifferentierede [4]. Udover EBV, er udifferentieret NPC associeret med genetiske faktorer, mens keratiniseret NPC er relateret til tobaks- og alkoholforbrug [2].

NPC adskiller sig fra andre undertyper af hoved- og halskræft ved at have det højeste metastatiske potentiale. Sygdommen spreder sig typisk direkte til den nedre del af kraniet og til svælget, regionalt til nærliggende lymfeknuder på halsen, og som fjernmetastaser i knogler, lunger og lever [2].

Symptomerne på NPC ligner andre, men mindre alvorlige tilstande, hvorfor størstedelen af patienterne diagnosticeres med lokalt fremskreden sygdom. Medianalderen ved diagnose med recidiverende NPC er 57 år i Danmark [4]. Et af de hyppigste tidlige tegn på NPC er forstørrede lymfeknuder på halsen [2]. Hos patienter med fremskreden NPC er de mest almindelige symptomer næseblod, hovedpine og øresymptomer, herunder høretab, tinnitus og væske i mellemøret [5]. Derudover kan sygdommen medføre påvirkning af muskler, tilgrænsende organer og kraniennerver, hvilket kan medføre



symptomer som følelsesløshed i nedre del af ansigtet samt nedsat evne til at tale, trække vejret eller synke [6]. Samlet set har symptomerne, i kombination med de behandlingsrelaterede bivirkninger, en betydelig indflydelse på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

Prognosen for samlet NPC i Danmark er en 5-års overlevelseshastighed på 56 % [4]. Den mediane overlevelse for recidiverende eller metastatisk NPC i ikke-endemiske områder, herunder Danmark, er på 30 mdr. [7]. Keratiniseret (differentieret) NPC er typisk forbundet med dårligere prognose end udifferentieret NPC [2].

Medicinerådet vurderer, at ca. 10-15 patienter med recidiverende eller metastatisk NPC om året vil være kandidater til behandlingen med toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin.

1.3 Toripalimab

Toripalimab blev godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) d. 19. september 2024 i kombination med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk NPC, som ikke er egnede til kirurgi eller strålebehandling. Data fra studiet JUPITER-02 ligger til grund for godkendelsen [8].

Toripalimab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder *Programmed Death-1* (PD-1) receptoren, som er udtrykt på overfladen af immunsystemets T-celler. Derved blokeres interaktionen mellem PD-1 receptorerne og deres ligander *Programmed Death-Ligand 1* og *-2* (PD-L1 og PD-L2), som udtrykkes af kræftcellerne. Dette forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset.

Toripalimab administreres intravenøst (IV) i en dosis på 240 mg hver 3. uge på dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 og gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uge i op til 6 serier, efterfulgt af toripalimab 240 mg en gang hver 3. uge. Behandling med toripalimab kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i 2 år.

EMA har ydermere godkendt toripalimab kombination med cisplatin og paclitaxel til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel, fremskreden, recidiverende eller metastatisk øsofagealt planocellulært karcinom (se evt. produktresumé: [Loqtorzi | European Medicines Agency \(EMA\)](#)). Sidstnævnte indikation er ikke omfattet af herværende vurdering.

1.4 Nuværende behandling

Dansk klinisk praksis er baseret på internationale retningslinjer, såsom ESMO og NCCN. På baggrund af disse betragtes platinbaseret kemoterapi, herunder cisplatin og gemcitabin, som førstelinjebehandling med ikke-kurativt intenderet sigte, til patienter med recidiverende eller metastatisk NPC.



Patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , kan behandles med pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil. Derudover behandles enkelte patienter med platinbaseret kemoterapi i kombination med 5-fluorouracil og cetuximab (det såkaldte EXTREME-regime) [6].

Det bemærkes, at monoterapi med pembrolizumab til patienter i Danmark, for nuværende, gives i serier af 6 uger.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi er anbefalet af Medicinrådet som førstelinjebehandling til patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved- og halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 . Studiet, som ligger til grund for anbefalingen af pembrolizumab, KEYNOTE-048, inkluderede ikke NPC patienter. Læs mere om anbefalingen [her](#).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Kliniske studier

Medicinrådets vurdering af toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk NPC, som ikke er egnede til kirurgi eller strålebehandling, er baseret på JUPITER-02 studiet. JUPITER-02 er et randomiseret, placebokontrolleret, multicenter, dobbeltblindet fase III-studie, som har til formål at undersøge effekt og sikkerhed af toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin sammenlignet med cisplatin og gemcitabin alene hos patienter med recidiv eller metastatisk NPC. EMA godkendte indikationen d. 19. september 2024.

Studiet inkluderede i alt 289 patienter, som ikke tidligere havde modtaget systemisk kemoterapi for recidiverende eller metastatisk sygdom.

2.1.1 Intervention og komparator

Vurderingen tager udgangspunkt i intervention og komparator i registreringsstudiet JUPITOR-02. I forbindelse med randomiseringen blev patienterne i JUPITOR-02 stratificeret ud fra hhv. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) (0 vs. 1) og sygdomsstadie ved baseline (recidiverende vs. primær metastatisk).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende studiearme:

- Interventionsarm (n = 146): Toripalimab 240 mg i.v. på dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 og gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uge i op til 6 serier, efterfulgt af toripalimab 240 mg en gang hver 3. uge.
- Komparatorarm (n = 143): Placebo i.v. på dag 1 i kombination med cisplatin 80 mg/m² på dag 1 og gemcitabin 1.000 mg/m² på dag 1 og 8 hver 3. uge i op til 6 serier, efterfulgt af placebo en gang hver 3. uge.



Studiebehandlingerne fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i 2 år.

Da pembrolizumab i dansk klinisk praksis anvendes til nogle patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved- og halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 inddrages også resultater fra KEYNOTE-048 i vurderingen.

2.1.2 Population

De primære inklusionskriterier omfattede patienter med primær metastatisk karcinom (stadium IVB) eller recidiverende NPC efter tidligere kurativ behandling, som ikke tidligere havde modtaget systemisk kemoterapi for recidiverende eller metastatisk sygdom. For patienter med recidiverende NPC efter behandling med kurativt sigte var der endvidere krav om et minimumsinterval på 6 måneder mellem sidste dosis strålebehandling eller kemoterapi og tidspunktet for tilbagefald.

De primære eksklusionskriterier omfattede aktive eller ubehandlede CNS-metastaser, nekrotiske læsioner eller anden malign sygdom end NPC inden for 5 år forud for randomisering eller tidligere behandling rettet mod PD-(L)1. Patienter med behov for behandling med systemiske immunstimulerende midler, samt patienter med autoimmune sygdomme, bortset fra stabil hypothyroidisme og type 1-diabetes, var ligeledes ekskluderet.

Patienterne i interventionsarmen var generelt lidt yngre end patienterne i komparatorarmen (medianalder 46 år vs. 51 år). Derudover var der en større andel patienter i interventionsarmen, som var nuværende eller tidligere rygere (52 % vs. 41 %) samt nuværende eller tidligere alkoholbrugere (21 % vs. 13 %). De observerede forskelle vurderes ikke at have væsentlig indflydelse på studiets resultater. Med undtagelse af førnævnte karakteristika var studiearmene overordnet sammenlignelige og adskilte sig ikke væsentligt fra hinanden. Patientkarakteristika er beskrevet i bilag 6.1.

Studiepopulationen var yngre og inkluderede flere mænd end typisk danske patienter (medianalder: 57 år), hvilket dog ikke vurderes at have en væsentlig indflydelse på studiets resultater. Studiet inkluderede yderligere kun asiatiske patienter, overvejende med udifferentierede karcinomer (90 % af populationen) og påvist EBV i plasma (63 % af populationen), hvilket afspejler den geografiske fordeling af NPC [2]. I Danmark udgør de udifferentierede undertyper karcinomer omkring 74 % tilfældene [4], og eftersom der typisk ses en højere overlevelsesrate hos patienter med udifferentierede karcinomer, har studiepopulationen potentielt en bedre prognose, end man kunne forvente hos danske patienter. Patienterne i studiet havde desuden modtaget flere behandlingsmodaliteter forud for inklusion, hvilket adskiller sig fra dansk klinisk praksis. Dette kan potentielt medføre en selektion af patienter med bedre prognose i studiet. Med undtagelse af førnævnte karakteristika, vurderer Medicinrådet at studiepopulationen overordnet er sammenlignelig med den danske population, som ikke adskiller sig yderligere hvad angår fx PD-L1-status.



2.1.3 Effektmål

Det primære effektmål i JUPITOR-02 var progressionsfri overlevelse (PFS), som blev vurderet af ved *Blinded Independent Central Review* (BICR) i henhold til Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST, v1.1).

Studiets sekundære effektmål var: Samlet overlevelse (OS), PFS vurderet af investigator (INV), objektiv responsrate (ORR), sygdomskontrolrate (DCR), responsvarighed blandt dem, som havde oplevet respons (DoR), og sikkerhed.

Øvrige endepunkter omfattede sygdomsrelaterede symptomer og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) vurderet ved *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30), suppleret med modulet for hovedhalskræft (EORTC QLQ-H&N35).

Effektanalyser er baseret på *intention-to-treat* (ITT) populationen, mens sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, der har modtaget mindst én studiebehandling. Data-cut for PFS (BICR), PFS (INV), ORR, DCR, DoR var d. 8. juni 2021, hvor den mediane opfølgningstid var 21,82 måneder. Data-cut for OS var d. 24. juni 2025, hvilket var en post-hoc opfølgning på 68 måneder efter sidste patient var inkluderet i studiet. Et tidligere data-cut fra d. 18. november 2022, med en median OS opfølgningstid på 36,0 måneder, er inkluderet for 1-, 2-, og 3-års overlevelseshastighederne, da disse ikke indgik i post-hoc-analysen. Sikkerhedsanalyserne er baseret på data-cut d. 8. maj 2022, hvor den mediane behandlingstid var 15,1 måneder i interventionsarmen og 8,6 måneder i komparatorarmen. Variationen i behandlingstid ved sikkerhedsdata-cut skyldes delvis afblænding af studiet efter PFS interim analysen (data-cut: 30. maj 2020). Dette vurderes ikke at have betydning for sikkerhedsdatagrundlaget, der forventes at afspejle effekten allerede ved den korteste mediane behandlingstid.

2.2 Sammenligning af effekt og sikkerhed

Ansøger har indsendt data baseret på den direkte sammenligning af toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin sammenlignet med placebo i kombination med cisplatin og gemcitabin i JUPITER-02. Tabel 1 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata i studiet.

Tabel 1. Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata i JUPITER-02 [8]

	Toripalimab + cisplatin og gemcitabin (n = 146)	Placebo + cisplatin og gemcitabin (n = 143)	Absolut forskel
OS (data-cut: 24. juni 2025)			
Hændelser, n (%)	57 (39,0)	76 (53,1)	
Median, mdr. [95 % CI]	64,8 [38,8; NE]	33,7 [26,7; 44,2]	31,1 mdr.
1-års rate [95 % CI] ^a	90,9 % [84,87; 94,62]	87,1 % [80,36; 91,69]	3,8 %-point [-3,5; 11,1]



	Toripalimab + cisplatin og gemcitabin (n = 146)	Placebo + cisplatin og gemcitabin (n = 143)	Absolut forskel
2-års rate [95 % CI] ^a	78,0 % [70,18; 83,97]	65,1% [56,50; 72,44]	12,9 %-point [2,3; 23,4]
3-års rate [95 % CI] ^a	64,5 % [55,86; 71,87]	49,2 % [40,53; 57,32]	15,3 %-point [3,6; 26,9]
HR [95 % CI]	0,62 [0,45; 0,89]		
PFS (data-cut: 8. juni 2021)			
Hændelser, n (%)	63 (43,2)	87 (60,8)	
Median, mdr. [95 % CI]	21,4 [11,73; NE]	8,2 [7,03; 9,79]	13,2 mdr.
1-års rate [95 % CI]	59,0 % [49,72; 67,16]	32,9 % [24,55; 41,53]	26,1 %-point [13,8; 38,3]
2-års rate [95 % CI]	44,8 % [34,39; 54,71]	25,4 % [16,95; 34,81]	19,4 %-point [5,7; 33,1]
HR [95 % CI]	0,52 [0,374; 0,726]		
Respons (data-cut: 8. juni 2021)			
ORR, n (%) [95 % CI]	115 (78,8) [71,2; 85,1]	96 (67,1) [58,8; 74,8]	11,4 %-point [1,7; 21,2]
DCR, n (%) [95 % CI]	129 (88,4) [82,0; 93,1]	115 (80,4) [73,0; 86,6]	7,9 %-point [-0,4; 16,1]
DoR, median [95 % CI], mdr.	18,0 [10,5; NE]	6,0 [5,6; 8,3]	12,0 mdr.
DoR, HR [95 % CI]	0,49 [0,33; 0,72]		
Sikkerhed (data-cut: 8. maj 2022)			
Patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	146 (100)	143 (100)	0,0 %-point
Patienter med ≥ 1 alvorlige uønsket hændelse, n (%)	64 (43,8)	62 (43,4)	0,4 %-point
Patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 uønskede hændelser, n (%)	131 (89,7)	129 (90,2)	-0,5 %-point
Patienter med ≥ 1 immunrelateret uønsket hændelse, n (%)	79 (54,1)	31 (21,7)	32,4 %-point



	Toripalimab + cisplatin og gemcitabin (n = 146)	Placebo + cisplatin og gemcitabin (n = 143)	Absolut forskel
Patienter, der havde en dosisreduktion, n (%)	Toripalimab: NE Gemcitabin: 71 (48,6) Cisplatin: 59 (40,4)	Gemcitabin: 74 (51,7) Cisplatin: 62 (43,4)	Gemcitabin: 3,1 %-point Cisplatin: 3,0 %-point
Patienter, der stoppede behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	Toripalimab: 17 (11,6) Gemcitabin: 20 (13,7) Cisplatin: 27 (18,5)	Placebo: 7 (4,9) Gemcitabin: 16 (11,2) Cisplatin: 19 (13,3)	Toripalimab/placebo: 6,7 %-point Gemcitabin: 2,5 %-point Cisplatin: 5,2 %-point
Dødsfald pga. uønskede hændelser, n (%)	5 (3,4)	4 (2,8)	0,6 %-point

a) Der foreligger ikke fuld overlevelsesanalyse for det seneste OS data-cut (24. juni 2025), derfor er overlevelsesraterne for 1, 2 og 3 år præsenteret fra studiets prædefinerede OS data-cut (18. november 2022), efter median opfølgningstid på 36,0 mdr.

2.2.1 PSF, OS, ORR, DoR og DCR

Resultaterne viser, at tillæg af toripalimab til behandlingen af NPC reducerede hhv. hazarden for død med 38 % (HR (95 % CI): 0,62 (0,45; 0,85)) og hazarden for sygdomsprogression med 48 % (HR (95 % CI): 0,52 (0,37; 0,73)), sammenlignet med nuværende standardbehandling. Der foreligger ikke data for 3-års PFS rate, da data ikke var moden ved det prædefinerede PFS data-cut (8. juni 2021). Eftersom antagelsen om proportional hazards ikke var opfyldt for OS, og PFS ikke var blevet testet for dette, bør HR fortolkes med forsigtighed, idet de kan variere over tid. Både OS- og PFS-raterne forblev højere over tid blandt patienterne i interventionsarmen [8]. Kaplan-Meier-plots for PFS og OS viste begyndende adskillelse mellem studiearmene kort før henholdsvis 6 og 9 måneder efter randomisering, hvorefter studiearmene forblev adskilte (se bilag 6.2).

Median PFS var 21,4 mdr. for interventionsarmen og 8,2 mdr. for komparatorarmen. Median OS for interventionsarmen var 64,8 mdr., mens median OS for komparatorarmen var 33,7 mdr. Der observeres en højere objektiv responsrate i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen (ORR, 78,8 % vs. 67,1 %). Samtidig er responsens varighed markant længere i interventionsarmen (median DoR: 18,0 mdr. vs. 6,0 mdr.). Der påvises derimod ingen statistisk signifikant forskel i sygdomskontrolrate mellem studiearmene (DCR, absolut forskel (95 % CI): 7,9 %-point (-0,4; 16,1)).

Ud fra en subgruppeanalyse af OS på tumorernes PD-L1 status (PD-L1 negativ vs. PD-L1 positiv, defineret som PD-L1-membranfarvning i $\geq 1\%$ af tumor- eller immuncellerne), vurderes PD-L1-ekspression ikke at have betydning for effekten af toripalimab [8].

Den observerede hazard ratio for OS var sammenlignelig med den i KEYNOTE-048, som ligger til grund for anbefalingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved- og halskræft (HR (95 % CI): 0,65 (0,53; 0,79)) [9]



2.2.2 Efterfølgende behandling

Blandt patienter, der ophørte på studiebehandlingen, modtog en lavere andel i interventionsarmen efterfølgende behandling, sammenlignet med komparatorarmen (56,2 % vs. 74,1 %). De mest almindelige behandlinger inkluderede cytotoksiske lægemidler (interventionsarm: 37,7 %; komparatorarm: 69,2 %) samt PD-(L)1 hæmmere (interventionsarm: 32,9 %; komparatorarm: 34,3 %). Se oversigten over efterfølgende behandlinger i studiearmene i Tabel 3 i bilag 6.3. Derudover modtog patienterne i studiet en bred vifte af behandlinger, som ikke bruges i dansk klinisk praksis. Af disse vurderes flere at have begrænset dokumentation for effekt, hvilket potentielt kan have påvirket patienternes prognose og livskvalitet negativt.

2.2.3 Helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste resultaterne fra både EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-H&N35, at behandling med toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin ikke forværede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandling med placebo i kombination med cisplatin og gemcitabin. Dette afspejles i, at der ved alle inkluderede målepunkter ses et betydeligt overlap i konfidensintervallerne for de to arme. Se afsnit 10 i ansøgningen for mere information om helbredsrelateret livskvalitet.

2.2.4 Sikkerhed

Sikkerhedsdata viser, at der ikke var en væsentlig forskel i forekomsten af patienter med hhv. alvorlige uønskede hændelser (interventionsarm: 43,8 %; komparatorarm: 43,4 %) og uønskede hændelser af \geq grad 3 (interventionsarm: 89,7 %; komparatorarm: 90,2 %) mellem de to studiearme [8]. Der var heller ikke en væsentlig forskel i forekomsten af hhv. patienter med dosisreduktioner (gemcitabin, interventionsarm: 48,6 %; komparatorarm: 51,7% og cisplatin, interventionsarm: 40,4 %; komparatorarm: 43,4 %) og dødsfald som følge af uønskede hændelser (interventionsarm: 1,4 %; komparatorarm: 0,7 %) mellem studiearmene. Der var en højere andel patienter, der ophørte med toripalimab på grund af uønskede hændelser sammenlignet med ved behandling med placebo (interventionsarm: 11,6 %; komparatorarm: 4,9 %). Ligeledes var andelen af patienter, der ophørte med cisplatin på grund af uønskede hændelser, højere i interventionsarmen end i komparatorarmen (interventionsarm: 18,5 %; komparatorarm: 13,3 %). For gemcitabin sås der derimod ikke en væsentlig forskel i behandlingsophør mellem studiearmene (interventionsarm: 13,7 %; komparatorarm: 11,2 %). De hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelser var relaterede til blod- og lymfesystemet, og omfattede [redacted] og [redacted] i begge studiearme. I interventionsarmen blev disse rapporteret hos henholdsvis [redacted] og [redacted] af patienterne, mens de i komparatorarmen blev rapporteret hos henholdsvis [redacted] og [redacted] (se oversigten over alvorlige uønskede hændelser, som forekommer i \geq 1 % af patienterne i tabel 4 i bilag 6.4) Patienter med \geq 1 immunrelateret uønsket hændelse var hyppigere i interventionsarmen end i komparatorarmen (54,1 % vs. 21,7 %) (se Tabel 1). Da toripalimab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.



2.3 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget vurderes samlet set at være robust, og der er få væsentlige usikkerheder. De primære usikkerheder vedrører, at studiepopulationen ikke fuldt ud afspejler patientpopulationen i dansk klinisk praksis, herunder forskelle i medianalder, etnicitet, tidligere og efterfølgende behandling samt EBV-status og fordelingen af histologiske undertyper af NPC (differentieret vs. udifferentieret karcinom).

Patienterne i studiet havde modtaget flere behandlingsmodaliteter, inden inklusion, end hvad der typisk ses i dansk klinisk praksis. Dette vurderes potentielt at kunne medføre selektionsbias, idet patienter, der har kunnet gennemføre flere tidligere behandlinger, ofte har haft en relativt god performance status og begrænset komorbiditet. Disse karakteristika kan være forbundet med en mere gunstig prognose, end hvad der typisk ses i dansk klinisk praksis. Samtidig kan et højere antal tidligere behandlinger også afspejle mere fremskreden sygdom, hvorfor den samlede betydning for studiets overførbare vurderes at være begrænset. Derudover havde patienter i studiet modtaget en bred vifte af efterfølgende behandlinger, som ikke bruges i dansk klinisk praksis. Af disse vurderes flere at have begrænset dokumentation for effekt, hvilket potentielt kan have påvirket patienternes prognose og livskvalitet negativt.

I Danmark udgør de udifferentierede karcinomer omkring 74 % af tilfældene, hvorimod studiepopulationen udgøres af ca. 90 % patienter med udifferentierede karcinomer. Dette kan potentielt have betydning for resultaterne af flere årsager. For det første har patienter med udifferentieret karcinom typisk en højere overlevelsesrate, hvilket betyder, at studiepopulationen samlet set kan have haft en bedre prognose, end hvad der kan forventes i dansk klinisk praksis. For det andet bidrager studiet med begrænset evidens for effekten af toripalimab i kombination med cisplatin og gemcitabin hos patienter med de differentierede undertyper af karcinom (differentieret keratiniseret og - ikke-keratiniseret, samt basaloid). På baggrund af nuværende kliniske erfaring med kemoimmunterapi til patienter med recidiverende/metastatisk hoved- og halskræft, vurderes disse usikkerheder dog ikke at være af afgørende betydning for den forventede effekt i dansk klinisk praksis.



3. Referencer

1. Badoual C. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Oropharynx and Nasopharynx. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):19–30.
2. DAHANCA.dk, Danish Head and Neck Cancer Group,. NATIONALE RETNINGSLINJER FOR UDREDNING, BEHANDLING, REHABILITERING OG KONTROLFORLØB FOR PATIENTER MED PHARYNX- OG LARYNX- CANCER I DANMARK. Ikke SundK Godk. 2014;
3. Catherine de Martel, Damien Georges, Freddie Bray, Jacques Ferlay, Gary M Clifford. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e180–90.
4. Schiess E, Jensen KH, Kristensen MH, Johansen J, Eriksen JG, Maare C, et al. Epidemiology and treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma in a low-incidence population – a DAHANCA analysis in Denmark 2000–2018. *Acta Oncol.* 2024;63:40499.
5. Peng Z, Wang Y, Fan R, Gao K, Xie S, Wang F, et al. Treatment of Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Sequential Challenge. *Cancers* [internet]. 2022 [citeret 10. marts 2026];14(17). Tilgængelig fra: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/17/4111>
6. DAHANCA.dk, Danish Head and Neck Cancer Group. Nationale retningslinjer for behandling af recidiverende/metastatisk hoved-halscancer.
7. Alberti A, Gurizzan C, Resteghini C, Trama A, Bernasconi A, Grisanti S, et al. A multicenter retrospective analysis of recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer from non-endemic areas: Results in the pre-immunotherapy era. *Eur J Cancer.* 2025;229:115749.
8. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, Hu C, Yang K, Wen J, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(20):1961–70.
9. Tahara M, Greil R, Rischin D, Harrington KJ, Burtneß B, De Castro G, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-048 study. *Eur J Cancer.* 2025;221:115395.
10. LEO Pharma. [Data on file] Addendum 1 to Phase III Clinical Study Report of Toripalimab (Tuoyi®). 2021.
11. LEO Pharma. [Data on file] Addendum 2 to Phase III Clinical Study Report of Toripalimab (Tuoyi®). 2022.



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft	
Forperson	Indstillet af
Jesper Grau Eriksen <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Selskab for Hoved- og Halskologi (repræsenterer også Region Midtjylland)
Medlemmer	Udpeget af
Mette Mouritzen <i>Læge</i>	Region Nordjylland
Niels Gyldenkerne <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mohammad Farhadi <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jeppe Friborg (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Aysegül Sekeroglu <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Niels Viggo Jessen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Søren Steen Anegaard <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



5. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. april 2026	Godkendt af Medicinrådet.



6. Bilag

6.1 Baselinekarakteristika for patienter i JUPITER-02

Tabel 2. Baselinekarakteristika for patienter i JUPITER-02 [8]

	Toripalimab + cisplatin + gemcitabin (n = 146)	Placebo + cisplatin + gemcitabin (n = 143)
Alder		
Median år, [IQR]	46 [38-53]	51 [43-57]
≤ 50 år, n (%)	97 (66)	69 (48)
> 50 år, n (%)	49 (34)	74 (52)
Køn , n (%)		
Mænd	124 (85)	116 (81)
Kvinder	22 (15)	27 (19)
Asiatisk, n (%)		
	146 (100)	143 (100)
Sygdomsstatus, n (%)		
Recidiv	85 (58)	87 (61)
Lokal avanceret	19 (22)	20 (23)
Fjernmetastaser	66 (78)	67 (77)
Primær metastatisk sygdom ^a	61 (42)	56 (39)
ECOG Performance Status score, n (%)		
0	83 (57)	81 (57)
1	63 (43)	62 (43)
Histologi, n (%)		
Udifferentieret	131 (89,7)	130 (90,9)
Differentieret		
Differentieret ikke-keratiniseret planocellulært karcinom	2 (1,4)	6 (4,2)
Keratiniseret planocellulært karcinom	1 (0,7)	2 (1,4)
Ikke-keratiniseret (ikke klassificeret)	10 (6,8)	3 (2,1)
Andre	2 (1,4)	2 (1,4)
Metastaser ved baseline, n (%)		



	Toripalimab + cisplatin + gemcitabin (n = 146)	Placebo + cisplatin + gemcitabin (n = 143)
Lever	61 (42)	57 (40)
Knogle	60 (41)	55 (39)
Lunge	59 (40)	56 (39)
<hr/>		
Nuværende eller tidligere ryger, n (%)	76 (52)	59 (41)
<hr/>		
Nuværende eller tidligere alkoholbruger, n (%)	30 (21)	18 (13)
<hr/>		
Tidligere behandling, n (%)		
Strålebehandling	85 (58)	87 (61)
Konkomitant kemoterapi til strålebehandling	65 (45)	68 (48)
Neoadjuverende behandling	54 (37)	49 (34)
Kirurgi	38 (26)	43 (30)
Adjuverende behandling	24 (16)	21 (15)
<hr/>		
PD-L1 status positive, n/total (%) ^b	109/130 (84)	109/133 (82)
<hr/>		
Baseline plasma EBV DNA titre, IU/mL ^c		
<2000	54 (37)	54 (38)
≥2000	92 (63)	89 (62)

Forkortelser: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT, intention to treat; PD-L1, programmed cell death ligand 1; EBV, Epstein-Barr virus.

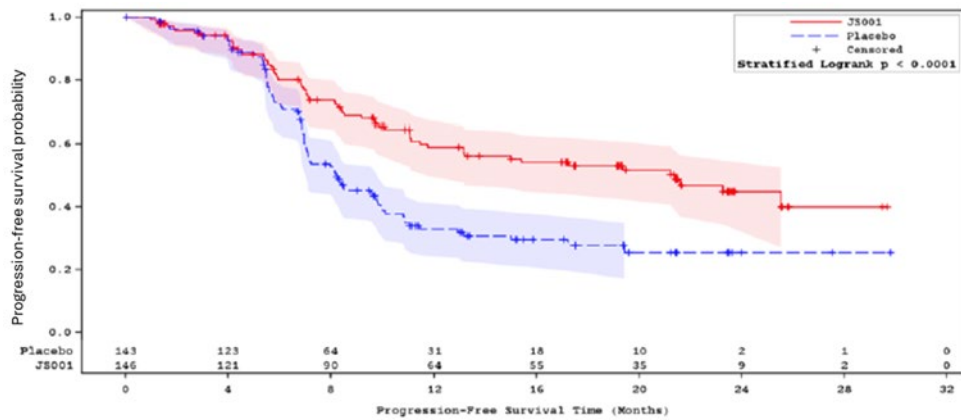
a Primær metastatisk sygdom defineres som *de novo* metastatisk sygdom ved den første diagnose.

b Defineret som $\geq 1\%$ tumorceller eller immunceller, der udtrykker PD-L1 ved JS311 IHC-farvning på centralt laboratorium.

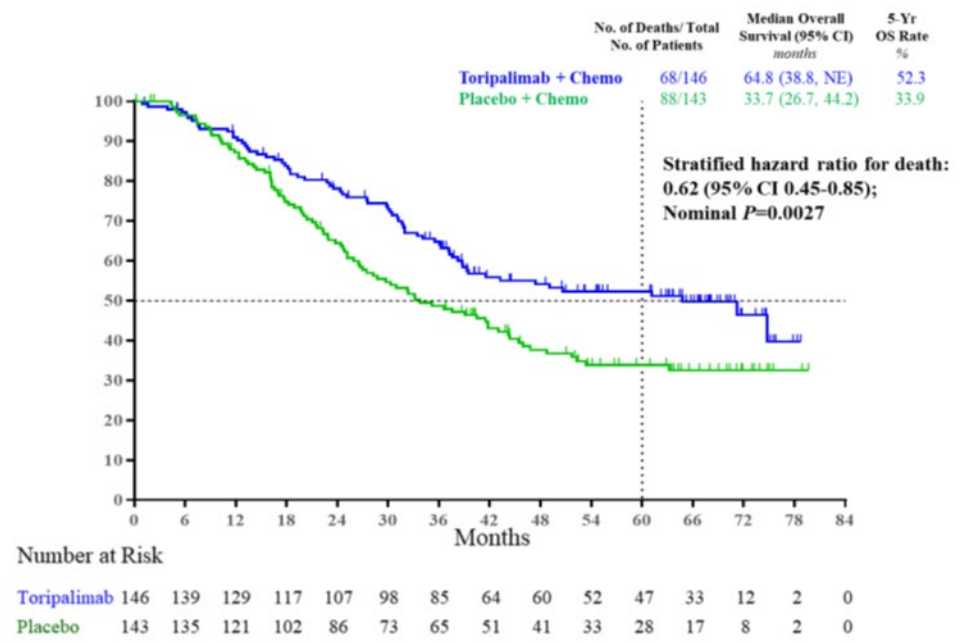
c Bestemt ved *real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-qPCR) mod EBV-gener på centralt laboratorium.



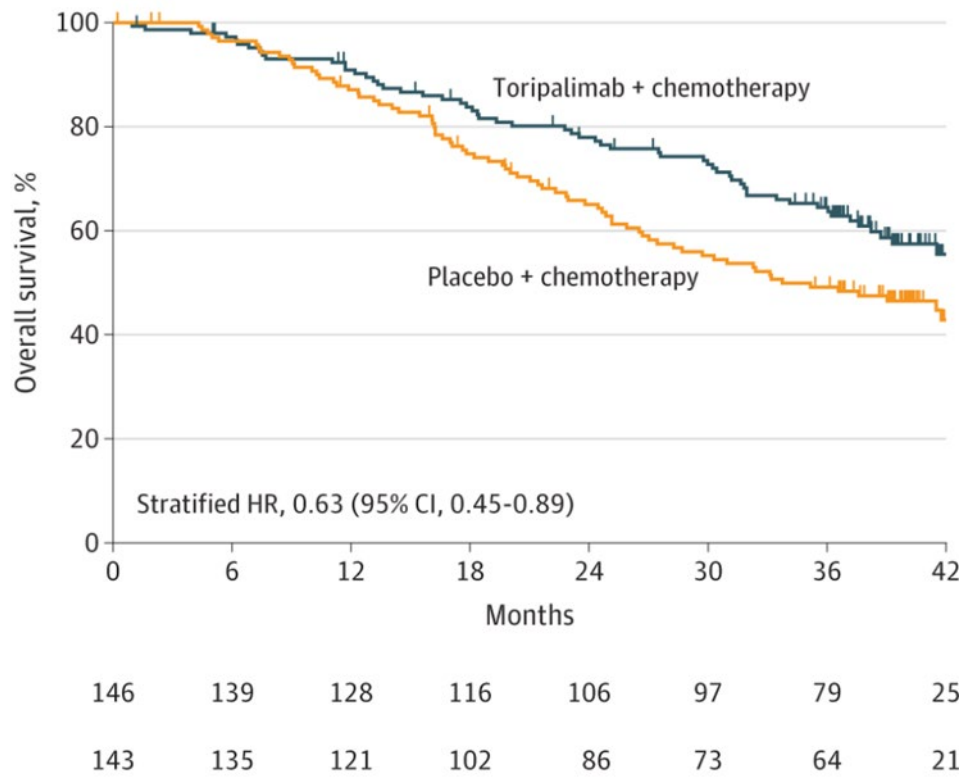
6.2 Kaplan Meier-plots for OS og PFS



Figur 1. Kaplan Meier-plot for PFS fra JUPITER-02 (data-cut: 8. juni 2021) [10]



Figur 2. Kaplan Meier-plot for OS fra JUPITER-02 (data-cut: 24. juni 2025) [7]



Figur 3. Kaplan Meier-plot for OS fra JUPITER-02 (data-cut: 18. november 2022) [8]



6.3 Efterfølgende behandling

Tabel 3. Efterfølgende behandling for ITT populationen i JUPITOR-02 studiet (data-cut: 18. november 2022) [8]

	Toripalimab + cisplatin + gemcitabin n = 146	Placebo + cisplatin + gemcitabin n = 143	Total n = 289
Patienter med mindst én efterfølgende behandling, n (%)	82 (56,2)	106 (74,1)	188 (65,1)
Systemisk behandling, n (%)	77 (52,7)	105 (73,4)	182 (63,0)
Strålebehandling, n (%)	18 (12,3)	23 (16,1)	41 (14,2)
Systemiske behandlinger, n (%)			
<i>Cytotoksiske lægemidler</i>	55 (37,7)	99 (69,2)	154 (53,3)
<i>PD-(L)1-hæmmere</i>	48 (32,9)	49 (34,3)	97 (33,6)
Camrelizumab	21 (14,4)	24 (16,8)	45 (15,6)
Toripalimab	14 (9,6)	17 (11,9)	31 (10,7)
Sintilimab	8 (5,5)	9 (6,3)	17 (5,9)
Tiselizumab	7 (4,8)	4 (2,8)	11 (3,8)
Q11706	3 (2,1)	3 (2,1)	6 (2,1)
Shr1701	3 (2,1)	1 (0,7)	4 (1,4)
Pembrolizumab	0	3 (2,1)	3 (1,0)
Penpulimab	0	2 (1,4)	2 (0,7)
Nivolumab	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
Durvalumab	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Avelumab	0	1 (0,7)	1 (0,3)
<i>Proteinkinaseinhibitorer</i>	28 (19,2)	38 (26,6)	66 (22,8)
EGFR antistof	7 (4,8)	19 (13,3)	26 (9,0)
Nimotuzumab	4 (2,7)	17 (11,9)	21 (7,3)
Cetuximab	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,0)
MRG003	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
<i>Andre immunmodulators</i>	2 (1,4)	8 (5,6)	10 (3,5)
<i>Anti-angiogen Agent (non-TKI)</i>	3 (2,1)	2 (1,4)	5 (1,7)
<i>Andre</i>	9 (6,2)	4 (2,8)	13 (4,5)
<i>Ukendt</i>	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3, sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk