

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retifanlimab (ZYNYZ[®])

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 3 B

ZYNYZ[®] wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	87
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prognostische Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe AJCC-Klassifikation...	17
Tabelle 3-2: Immunhistochemie: Häufig eingesetzte immunhistologische Marker zur Diagnosesicherung eines MCC, beziehungsweise zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen	20
Tabelle 3-3: Inzidenz des Merkelzell-Karzinoms pro 100.000 in Deutschland.....	27
Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen für das Merkelzell-Karzinom in Deutschland im Jahr 2024.....	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-6: Anteil an MCC-Patienten die mit Stadium III diagnostiziert werden	30
Tabelle 3-7: Anteil an MCC-Patienten die mit Stadium IV diagnostiziert werden	31
Tabelle 3-8: Neu-diagnostizierte MCC-Patienten, aufgeschlüsselt nach Stadium	32
Tabelle 3-9: MCC-Patienten mit Rezidiv, aufgeschlüsselt nach Stadien.....	34
Tabelle 3-10: Anzahl der MCC-Patienten mit Rezidiv in Stadium III oder IV	34
Tabelle 3-11: Anzahl der Neuerkrankungen des rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Merkelzell-Karzinoms in Deutschland (berechnet für das Jahr 2024).....	35
Tabelle 3-12: Prognostizierte Änderung der Inzidenz in den Jahren 2024 bis 2030	38
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen	59
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt wurden	70
Tabelle 3-23: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	80
Tabelle 3-24: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	80

Tabelle 3-25: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	81
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85
Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathogenese des MCC	15
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet.	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	engl. anti-drug antibody, Anti-Arzneimittel-Antikörper
AID	engl. Autoimmune disease, Autoimmunerkrankung
AIDS	Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AEIOU	Asymptomatisch, Expansion, Immunsuppression, Ältere Patienten (Older), UV-exponierte Haut
AJCC	engl. American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bzw.	Beziehungsweise
CK20	Cytokeratin 20
cm	Zentimeter
COMP	engl. Committee for Orphan Medicinal Products
cTNM	Klinische Tumoreinteilung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	engl. European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GvHS	Graft-versus-host-Syndrom
HIP1	engl. huntingtin-interacting protein 1, Huntingtin-interagierendes Protein 1
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	engl. hazard ratio
HSCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD	engl. International classification of diseases, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
ICI	engl. immune checkpoint inhibitors; Immun-Checkpoint-Inhibitoren
IRR	engl. infusion related reaction, infusionsbedingte Reaktionen
LCA	engl. leukocyte common antigen
LT	engl. large T-antigen
MAH	engl. market authorization holder, Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MART	engl. melanoma antigen recognized by T-cells
MCC	engl. Merkel cell carcinoma, Merkelzell-Karzinom
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mMCC	engl. metastatic Merkel cell carcinoma, metastasiertes Merkelzell-Karzinom
NCI	engl. National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NSE	Neuronen spezifische Enolase
ODD	engl. Orphan Drug Designation, Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden
OLU	engl. Off-Label-Use
PD-1	engl. programmed cell death protein 1, Programmiertes Zelltod Protein-1
PD-L1/L2	engl. programmed cell death ligand 1/2, Programmierter Zelltod Ligand 1/2
PRRT	Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie
pTNM	Pathologisch/klinische Einteilung
RKI	Robert-Koch-Institut

RMP	Risikomanagement-Plan
S100B	Calcium-bindendes Protein B
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SLNB	Sentinel-Lymphknotenbiopsie
sT	engl. small T-antigen
TA	Tumorantigen
TB	Gesamtbilirubin
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor-1
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	engl. upper limit of normal, oberer Normwert
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VN	Virus-negativ
VP	Virus-positiv
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Retifanlimab (ZYNZY[®]) wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist (1). Das MCC ist eine seltene Erkrankung und hat daher eine Ausweisung als „Orphan Disease“ (2). Bei Retifanlimab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Der Orphan-Drug-Status von Retifanlimab gilt seit dem 13. Januar 2023 (EU/3/22/2743), gemäß der Verordnung [EG] Nr. 141/2000 des Europäischen

Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, zur Behandlung des MCC (2). Am 23. Februar 2024 wurde zudem der Orphan-Drug-Status von Retifanlimab zur Behandlung des MCC durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt (EU/3/22/2743) (3).

Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Medikamenten mit Orphan-Drug-Status mit der Zulassung als belegt und es muss gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden (4, 5). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch für die Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Eine zVT muss dabei nicht aufgeführt werden (4). Die Zulassung im betreffenden Anwendungsgebiet im vorliegenden Dossier beruht auf der Phase-II-Studie POD1UM-201 (INCMGA 0012-201).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Retifanlimab wurde der Produktinformation entnommen (1). Der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan-Drugs gilt per Definition bereits durch die Zulassung als belegt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. EC. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 13.01.2023 über die Ausweisung des Arzneimittels "Retifanlimab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (MCC), EU/3/22/2743. 2023.
3. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Zynyz (retifanlimab), Treatment of Merkel cell carcinoma, EU/3/22/2743; 23.02.2024. 2024.
4. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2025.
5. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2009.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das MCC ist ein seltener, hochgradig aggressiver immunogenetischer Hauttumor, der ein erhebliches Metastasierungspotenzial aufweist und dessen Pathogenese durch verschiedene genetische und molekulare Veränderungen geprägt ist (1, 2). Obwohl das MCC eine seltene Erkrankung ist, die weniger als 1 % aller bösartigen Hauttumoren ausmacht, stellt es nach dem Melanom die zweithäufigste Todesursache bei Hautkrebs dar (3-10). Betroffen vom MCC sind meist Patienten im Alter von 70 - 80 Jahren, bei jungen Menschen tritt das MCC nur selten auf (1, 3, 11). Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate für Deutschland wird mit 34 % für Patienten mit Stadium III MCC und 13,5 % für Patienten mit Stadium IV angegeben (4).

Ätiologie, Pathogenese und Subtypen des MCC

Die genaue Tumorgenese ist noch nicht abschließend geklärt (6, 12, 13). Im Allgemeinen werden zwei Ätiologien des MCC unterschieden: Der Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV)-positive Subtyp und der Polyomavirus-negative Subtyp.

Der MCPyV-positive Subtyp stellt mit etwa 80 % die häufigere Variante dar und betrifft oft Hautbereiche, die nicht UV-exponiert sind (2, 14). Die Tumorentstehung wird durch die Integration des MCPyV in das Genom ausgelöst, was zur dauerhaften Expression viraler Onkoproteine führt (2). Diese Onkoproteine stören zentrale zelluläre Kontrollmechanismen, fördern die Zellproliferation und begünstigen so die Tumorentwicklung. Parallel dazu moduliert das Virus die Immunantwort. Trotz Aktivierung virus-spezifischer T-Zellen hemmt eine erhöhte Expression von Immuncheckpointproteinen im Tumormikromilieu die effektive Immunabwehr. Immuncheckpointproteine sind membranständige regulatorische Moleküle, die auf Immunzellen und Tumorzellen exprimiert werden und eine zentrale Rolle in der Immunantwort spielen (2, 15, 16). Zu den wichtigsten Vertretern zählen das programmierte Zelltod Protein-1 (engl. programmed death protein-1, PD-1) und seine Liganden PD-L1 und PD-L2. Diese Proteine sind essenzielle Bestandteile physiologischer Kontrollmechanismen, die eine überschießende Immunantwort und damit potenzielle Autoimmunreaktionen verhindern (17-20).

Normalerweise erkennt und bekämpft das angeborene Immunsystem pathologisch veränderte Zellen wie Tumorzellen durch ein Zusammenspiel von angeborener und adaptiver Immunantwort. Immunogenetische Tumoren können jedoch Mechanismen einer Immunflucht entwickeln, wodurch die Effektivität der angeborenen Immunantwort eingeschränkt wird. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Interaktion zwischen dem PD-1-Rezeptor und seinen beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 (16). Der PD-1-Rezeptor wird auf Zellen des adaptiven Immunsystems exprimiert, insbesondere auf aktivierten T-Zellen, aber auch auf B-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) (1, 16, 21, 22). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 löst eine inhibitorische Signalkaskade aus, die die Aktivierung und Funktion der T-Zellen unterdrückt (16, 21, 22). Dies ist im gesunden Organismus ein zentraler Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Balance zwischen Immunaktivität und Selbsttoleranz. Im Kontext der Tumorgenese wird so jedoch die Immunantwort blockiert (21, 23).

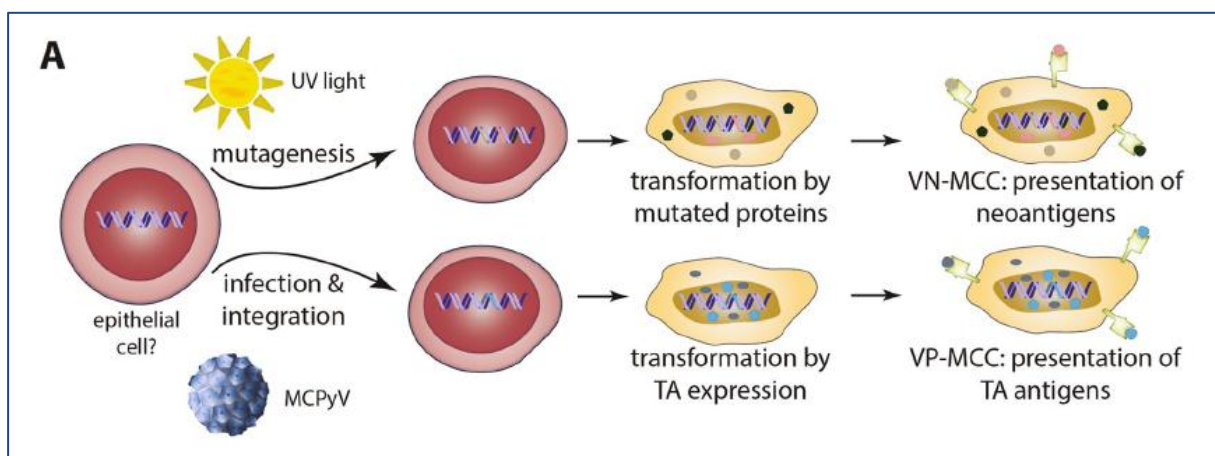


Abbildung 3-1: Pathogenese des MCC (1). Virus-negative (VN) MCC-Zellen präsentieren Neoantigene, die durch UV-bedingte Mutationen im Tumor entstehen. Virus-positive (VP) MCC präsentieren Tumorantigen (TA)-derivierte Antigene, die vom MCPyV-Virus stammen. Eigene Darstellung

Etwa 20 % der MCC gehören zu dem MCPyV-negativen Subtyp, welcher sich vorwiegend bei älteren Personen manifestiert und meist UV-geschädigte Hautregionen wie beispielsweise die Kopf- und Nackenregion betrifft (1, 14). Charakteristisch ist eine hohe Mutationslast mit zahlreichen somatischen Veränderungen, die häufig zentrale Tumorsuppressorgene inaktivieren (1, 24-26). Diese genetischen Veränderungen fördern die unkontrollierte Zellteilung und führen zur Bildung immunogener Neoantigene, die eine Aktivierung des Immunsystems begünstigen (6, 25, 27). Ebenso wie in der Virus-positiven Form kann auch in Virus-negativen Tumoren die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 erhöht sein, was eine wichtige Rolle bei der Immunflucht des Tumors spielt (24). Unabhängig von der Ätiologie entwickeln beide Tumorarten jedoch ähnliche Krankheitsmechanismen, die als potenzielle Angriffspunkte für eine Therapie dienen können.

Bei beiden Ätiologien führt die dauerhafte Immunaktivierung bei Patienten mit manifester Tumorerkrankung zu einer Dysregulation der Immunantwort, z.B. durch verstärkte Expression

der Immuncheckpointproteine PD-L1 und PD-L2, was zu einer unzureichenden Tumorbekämpfung führt und das Tumorwachstum sowie die Progression der Krankheit fördert. Die Überexpression der Immuncheckpointproteine PD-L1 und PD-L2 ist ein zentrales Merkmal der immunogenetischen Pathophysiologie beider Varianten des MCC und die Inhibierung dieser Immunflucht ein zentraler therapeutischer Angriffspunkt (siehe Abschnitt 3.2.2).

Stadieneinteilung

Histologie

Histologisch ist das MCC durch eine dichte Ansammlung rundlicher bis polygonaler Tumorzellen gekennzeichnet (3). Die Tumorzellen sind häufig größer als normale Hautzellen und können unterschiedliche Formen aufweisen (13). Zu den typischen histologischen Merkmalen des MCC gehören kleine bis mittelgroße Tumorzellen mit chromatindichten runden Kernen und schmalem, oft nicht erkennbarem Zytoplasma. Die Zellen zeigen eine hohe mitotische und apoptotische Aktivität (13, 26). Je nach Zellform und -anordnung unterscheidet man drei Subtypen: Intermediär (häufigster Typ), trabekulär und kleinzellig. Aufgrund der Zellvielfalt ist eine klare Einordnung jedoch nicht immer möglich (28, 29). Oft metastasieren Tumorzellen bereits früh in das umliegende Gewebe (Satellitenmetastasen) was eine rein chirurgische Behandlung erschwert und den Bedarf für systemische Therapien erhöht (13). Eine dichte Ansammlung von Lymphozyten deutet zudem auf eine aktive Interaktion mit dem Immunsystem hin.

Klassifikation

Charakteristisch für das MCC ist die in Stadien verlaufende Krankheitsprogression, was bedeutet, dass in der Regel lokal-regionale Metastasen vor Fernmetastasen auftreten. Daher empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2022 zum MCC eine Einteilung der Tumorstadien anhand der Eigenschaften des Primärtumors (T), der regionalen Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) (TNM-Klassifikation) des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tabelle 3-1) (11). Bei der Klassifizierung des MCC nach AJCC spielt die sogenannte Schildwächter- oder auch Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) eine wichtige Rolle. Bei der SLNB werden Wächterlymphknoten (Sentinel-Lymphknoten) eines malignen Tumors entfernt und histologisch untersucht. Die SLNB dient der pathologischen Stadieneinteilung nach AJCC. Die klinische Stadieneinteilung auf Basis äußerlich sichtbarer Merkmale und Bildgebung wird hingegen genutzt, wenn keine SLNB durchgeführt wurde (30).

Die Stadien I und II beziehen sich ausschließlich auf die Größe des Primärtumors (≤ 2 bzw. > 2 cm), während das Stadium III (lokal-regional) durch die Beteiligung regionaler Lymphknoten definiert ist. Stadium IV zeichnet sich durch Fernmetastasen aus, die sich über die regionalen Lymphknoten hinaus ausgebreitet haben (4, 11).

Tabelle 3-1: Prognostische Stadieneinteilung gemäß der 8. Ausgabe AJCC-Klassifikation

Stadium	Primärtumor	T	Regionäre Lymphknoten	N	Fern-metastasen	M
Klinische Einteilung (cTNM)						
0	In situ	Tis	Unauffällige Lymphknoten	N0	Keine	M0
I	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T1	Klinisch unauffällige Lymphknoten ^a (keine pathologische Untersuchung)	cN0	Keine	M0
IIA	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T2-3	Klinisch unauffällige Lymphknoten ^a (keine pathologische Untersuchung)	cN0	Keine	M0
IIB	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	T4	Klinisch unauffällige Lymphknoten ^a (keine pathologische Untersuchung)	cN0	Keine	M0
III	Unabhängig von Primärtumor	T0-4 ^b	Lymphknotenmetastasen und/oder In-Transit-Metastasen	N1-3	Keine	M0
IV	Unabhängig von Primärtumor	T0-4 ^b	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	N0-3	Fern-metastasen	M1
Pathologisch/klinische Einteilung (pTNM)						
0	In situ	Tis	Unauffällige Lymphknoten	N0	Keine	M0
I	≤ 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T1	Pathologisch tumorfreier Sentinel-Lymphknoten	pN0	Keine	M0
IIA	> 2 cm maximaler Tumordurchmesser	T2-3	Pathologisch tumorfreier Sentinel-Lymphknoten	pN0	Keine	M0
IIB	Infiltration von Faszien, Muskeln, Knorpel oder Knochen	T4	Pathologisch tumorfreier Sentinel-Lymphknoten	pN0	Keine	M0
IIIA	Unabhängig von Primärtumor	T1-4	Pathologisch detektierte Lymphknotenmetastasen ohne vorherigen klinischen Verdacht	N1sn N1a	Keine	M0
	Kein Primärtumor (unknown primary)	T0	Klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Metastase in einem Lymphknoten	N1b		
IIIB	Unabhängig von der Größe des Primärtumors	T0-4 ^b	Klinischer Verdacht auf und pathologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen	N1b-3	Keine	M0
IV	Unabhängig von Primärtumor	T0-4 ^b	Unabhängig vom Lymphknotenstatus	N0-3	Fern-metastasen	M1
a: Der Befund basiert rein auf einer klinischen beziehungsweise bildgebenden Untersuchung; diese kann Inspektion, Palpation und/oder Bildgebung beinhalten. b: T0, kein Nachweis eines Primärtumors; TX, Primärtumor kann nicht beurteilt werden (z. B. kürettiert).						

Stadium	Primärtumor	T	Regionäre Lymphknoten	N	Fern-metastasen	M
c: Mikrometastasen wurden nach einer Schildwächterlymphknotenbiopsie oder nach elektiver Lymphadenektomie histopathologisch ausgeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11)						

Die Zielpopulation von Retifanlimab umfasst die Erstbehandlung einerseits von Patienten mit Stadium IV der AJCC-Klassifikation, sowie von Patienten mit inoperablem, nicht für eine Strahlentherapie geeignetem MCC, die in Stadium III rezidivieren.

Risikofaktoren

Es erkrankten vorwiegend ältere Menschen an MCC (11). Etwa 95 % der betroffenen Patienten zeichnen sich durch einen hellen Hauttyp aus (12, 31). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (13). Das Risiko, an MCC zu erkranken, ist insbesondere bei Patienten mit einer beeinträchtigten Immunfunktion erhöht (32). Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Immunfunktion können sein: Eine chronisch lymphatische Leukämie, eine immunsuppressive Therapie aufgrund einer Organtransplantation oder Autoimmunerkrankung, oder eine Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und Entwicklung des Akquirierten Immundefizienz-Syndroms (AIDS) (2, 11, 13, 32). Immunsupprimierte Patienten zeigen im Vergleich zu Patienten ohne eingeschränkte Immunfunktion ein deutlich geringeres krankheitsspezifisches Überleben (30). Die deutlich schlechtere Prognose von immunsupprimierten Patienten hebt die entscheidende Rolle des Immunsystems in der Tumorabwehr hervor.

Symptomatik

Das MCC ist durch schnelles Tumorwachstum, eine hohe Neigung zur frühen Metastasierung und häufige Rezidive gekennzeichnet (6, 11, 13, 33, 34). Zu Beginn der Erkrankung präsentiert sich das MCC mit einem nicht-spezifischen Erscheinungsbild und ist oft asymptomatisch, was zur Folge hat, dass die Diagnose aufgrund des schnellen Wachstums mitunter erst in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erfolgt (5, 28, 30).

Der Primärtumor erscheint typischerweise als glänzende, rot-violett gefärbte, feste Schwellung, die in vielen Fällen zunächst schmerzlos bleibt (4, 6, 11, 12, 32, 35). Die durchschnittliche Tumorgöße beträgt zum Zeitpunkt der Diagnose 1 - 2 cm (6, 13, 28, 32).

Das MCC tritt vorwiegend an UV-exponierten Körperstellen wie dem Gesicht und den distalen Extremitäten auf (Tabelle 3-2) (11, 27, 32). Die häufigsten Primärlokalisationen sind Kopf und Nacken (43 %), obere Gliedmaßen und Schultern (24 %), untere Gliedmaßen und Hüfte (15 %) und Rumpf (11 %) (26, 27). Darüber hinaus zeichnet es sich u.a. durch die frühe Beteiligung von Lymphknoten aus.

Diese Lymphknotenmetastasen manifestieren sich als geschwollene, druckempfindliche Knoten und sind ein Hinweis auf die fortschreitende Ausbreitung des Tumors und ein relevanter

prognostischer Faktor (s.o., „Risikofaktoren“) (3, 6, 11, 12). Fernmetastasen (Stadium IV) treten bei etwa 6 - 14 % der Patienten auf und betreffen häufig Lunge, Nebennieren, Bauchspeicheldrüse, Leber, Gehirn und Knochen (3, 6, 12, 13, 33). Selten können tumorpositive Lymphknoten ohne erkennbaren Primärtumor auftreten, was möglicherweise auf eine spontane Remission des Hauttumors bei bereits metastasierter Erkrankung hinweist (6, 13, 26).

In fortgeschrittenen Stadien, wenn der Tumor bereits Metastasen gebildet hat, können schwerwiegende systemische Symptome auftreten, welche beispielsweise Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Fieber und allgemeines Unwohlsein umfassen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem MCC sind diese Symptome in der Regel Ausdruck einer erheblichen Krankheitslast, die das tägliche Leben beeinträchtigen kann.

Krankheitslast

Bereits in den Stadien III und IV zeigen viele Patienten eine ausgeprägte Krankheitslast (11, 26, 32). Diese resultiert einerseits aus dem raschen Wachstum, andererseits aus der hohen Rate an Metastasierung (11, 26). Abgesehen von der hohen Mortalität und Rezidivrate ist die Krankheitslast auch durch die physische, psychische und soziale Beeinträchtigung der Patienten geprägt. Zudem kann beispielsweise die Angst vor einem Rezidiv, welches bei über 90 % der Patienten mit MCC innerhalb der ersten drei Jahre auftritt, und die Unsicherheit über den Krankheitsverlauf viele Betroffene und deren Angehörige emotional stark belasten (36). Hinzu kommen mehrfache Krankenhausaufenthalte und Kontrolluntersuchungen, die den Alltag und die Teilnahme an sozialen Aktivitäten erheblich einschränken können. Auch die häufigen, intensiven und belastenden Behandlungsmethoden wie beispielsweise Operationen, Strahlentherapie oder Chemotherapien stellen für viele Patienten eine erhebliche Belastung dar (36, 37). Die Erhebung der Lebensqualität gestaltet sich bei Patienten mit MCC aufgrund des meist höheren Alters der Patienten und den damit zum Teil einhergehenden kognitiven Einschränkungen, die bis hin zur Demenz reichen, häufig schwierig (11).

Diagnose

Eine alleinige Diagnose des MCC aufgrund klinischer Merkmale wird nicht empfohlen, da diese unspezifisch sind und die Abgrenzung zu anderen Tumoren erschweren (3, 11). Häufige Fehldiagnosen umfassen beispielsweise das Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom, Melanom, primäres kutanes B-Zell-Lymphom sowie Hauterkrankungen wie pyogenes Granulom und entzündliche Hautveränderungen (13).

Die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnosestellung des MCC empfiehlt, klinisch nicht eindeutig einzuordnende kutane Tumore bevorzugt vollständig zu exzidieren und histologisch zu untersuchen (11). Ist eine komplette Exzision nicht möglich, sollte eine Biopsie zur histologischen Untersuchung erfolgen. Es wird der Nachweis bzw. die Abwesenheit spezifischer immunhistochemischer Marker wie z.B. CK20-Positivität und fehlende Expression des desthyroidalen Transkriptionsfaktors (TTF)-1 empfohlen. Zur sicheren Abgrenzung des MCC von anderen Tumoren sind daher schrittweise immunhistochemische Untersuchungen anhand definierter Marker erforderlich (Tabelle 3-4) (11). Die Bestimmung des PD-L1-Status

wird von den aktuellen Leitlinien nicht regelhaft empfohlen und stellt keine Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren dar (11).

Tabelle 3-2: Immunhistochemie: Häufig eingesetzte immunhistologische Marker zur Diagnosesicherung eines MCC, beziehungsweise zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Tumormarker	MCC	Lymphom	Melanom	Kleinzelliges Lungenkarzinom
CK20	+	-	-	-
NSE	+ ^a	-	-	+/-
Chromogranin A	+/-	-	-	+/-
HIP1	+	+/-	-	-
Vimentin	-	+	+	-
Melan-A/MART-1 oder S100B	-	-	+	-
LCA	-	+	-	-
TTF-1	-	-	-	+
a: In der Mehrzahl der Fälle. Legende: +: Positives Testergebnis; -: Negatives Testergebnis Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11)				

Die Erstuntersuchung sollte neben der Inspektion des Tumors auch eine umfassende Inspektion des gesamten Hautorgans sowie eine Palpation der regionären Haut und Lymphknotenstationen umfassen, um mögliche Ausbreitungen frühzeitig zu erkennen (11). Zur Diagnostik der lokal-regionalen Ausbreitung wird eine Bildgebung der drainierenden Lymphknoten empfohlen. Zusätzlich sollte eine Schnittbilddiagnostik zum Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen (11). Aufgrund der Häufigkeit lymphogener Metastasierung wird bei einer klinisch und bildgebend unauffälligen Situation eine Schildwächterlymphknotenbiopsie empfohlen. Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenmetastasen, aber auch im Kopf-Hals-Bereich, sollte wegen der komplexen Lymphabflusswege eine schnittbildgebende Untersuchung erfolgen. Gegebenenfalls sollte eine diagnostische Lymphknotendissektion oder Punktionszytologie erfolgen (11).

Prognose und Mortalität

Die Prognose des MCC hängt stark vom Stadium der Erkrankung ab und ist insbesondere in höheren Stadien schlecht (11, 26). In Deutschland lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei MCC-Patienten vor Einführung der Immuntherapie im Stadium III bei etwa 34 % und im Stadium IV bei nur 13,5 % (4). International werden für Stadium III 5-Jahres-Überlebensraten von 27 - 52 % und für Stadium IV von 13,5 - 29 % berichtet (4, 6, 11, 13, 26, 31, 38).

Die Rezidivrate des MCC ist deutlich höher als die anderer Hauttumoren (33). Besonders kritisch sind die drei Jahre nach Erstdiagnose, in denen die meisten Rückfälle auftreten. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, steigt mit zunehmendem Tumorstadium deutlich an (30, 33).

Daher wird eine engmaschige Nachsorge in den ersten drei Jahren nach der Diagnose empfohlen. Die Rezidivrate ist prognostisch besonders relevant, da Rezidive mit einer höheren krankheitsspezifischen Mortalität korrelieren. Dies unterstreicht die aggressive Natur des MCC und die Notwendigkeit einer frühzeitigen, stadiengerechten Therapie. Zusätzlich weisen Patienten mit MCC im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Zweitmalignitäten auf, wie beispielsweise Melanomen oder hämatologischen Krebserkrankungen (3, 39, 40).

Neben dem Tumorstadium gibt es mehrere weitere Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (1, 13). Dazu zählen Lokalisation des Tumors im Bereich des Kopfes oder Nackens, das männliche Geschlecht, hohes Alter (> 75 Jahre), chronische Immunsuppression sowie der Metastasierungsgrad des Tumors (27, 33, 41-43). Bei Beteiligung eines Lymphknotens überlebten nach fünf Jahren nur etwa die Hälfte der Patienten, während ab einer Beteiligung von sechs Lymphknoten nur noch etwa ein Viertel der Patienten überlebten (6). Dies ist im Einklang mit der Beobachtung, dass eine höhere Anzahl befallener Lymphknoten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten lokal-regionaler Rezidive assoziiert sind (12, 30).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Retifanlimab (ZYNYZ[®]) umfasst die Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist (44).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Derzeitiger Versorgungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet

Während in frühen Stadien des MCC die Primärläsion in der Regel mit kurativem Ansatz operativ entfernt werden kann, kommt eine solche operative Therapie für die Patienten in der Zielpopulation von Retifanlimab nicht mehr infrage (44). Die deutsche S2k-Leitlinie zum MCC empfiehlt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine operative oder Strahlentherapie infrage kommt, die systemische Erstlinientherapie mit einem PD-(L)1-

Inhibitor (11). Trotz fehlender Zulassung (Off-Label-Use, OLU) wird diese Therapie auch von anderen Leitlinien empfohlen (6, 11, 13).

Für Patienten mit metastasierten MCC (mMCC) (Stadium IV) steht in Deutschland lediglich der PD-L1-Inhibitor Avelumab (Bavencio®) als zugelassene Therapieoption zur Verfügung (45). Die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab werden ebenfalls zur Therapie von MCC herangezogen, obwohl sie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind (46, 47). Sowohl Avelumab und Pembrolizumab als auch Nivolumab haben in indirekten Vergleichen als Erst- und Zweitlinienbehandlung hohe Ansprechraten sowie langanhaltenden Effekte gezeigt. Daher wird der Einsatz von Immuntherapien mittels PD-(L)1-Inhibitoren in diesem Setting ebenfalls empfohlen, sofern keine Kontraindikation vorliegt (11, 13, 48). Der Einsatz einer Chemotherapie oder anderer Therapieformen wird hingegen lediglich dann empfohlen, wenn eine Immuntherapie kontraindiziert ist oder zuvor versagt hat (11, 13, 49). Auch dies deckt sich mit der Empfehlung internationaler Leitlinien und der Einschätzung von klinischen Experten (6, 13, 14, 49).

Bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie können in Einzelfällen laut Leitlinien alternative zielgerichtete Therapien in Erwägung gezogen werden. Dazu zählen beispielsweise eine onkolytische Virus-Therapie mit dem Wirkstoff Talimogen laherparepvec oder eine Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT), die auf Somatostatin abzielt (14).

Limitationen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen

Avelumab (Bavencio®)

Avelumab ist ein gegen PD-L1 gerichteter Antikörper vom Typ IgG1 und ausschließlich zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mMCC zugelassen (45). Für Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen MCC wird Avelumab lediglich im OLU verwendet. Dies stellt eine wesentliche Limitation für Patienten mit lokal fortgeschrittenem MCC dar, da für diese Population insgesamt keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung steht.

In der einarmigen, prospektiven Phase-II-Studie JAVELIN Merkel 200 zeigte sich nur bei etwa 40 % der nicht-systemisch vorbehandelten Patienten ein Ansprechen auf die Therapie (10, 50, 51). Somit sprachen mehr als die Hälfte der Patienten nicht auf die Therapie an. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Studie betrug 4,1 Monate (10). Die Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit mit 10.673 Patienten legen nahe, dass eine Behandlung mit Avelumab im Vergleich zu den PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab mit einem niedrigeren Gesamtüberleben verbunden war (52). Insgesamt traten unter der Behandlung mit Avelumab bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Schwerwiegende UE traten bei 50 % der Patienten auf und 25,9 % der nicht vorbehandelten Patienten brachen die Behandlung mit Avelumab aufgrund von UE ab. Infusions-bedingte Reaktionen (IRR) traten bei 21,6 % der Patienten auf (10). Zudem entwickeln laut einer retrospektiven Datenanalyse zu Avelumab 8,8 % der in der Erstlinie mit Avelumab behandelten Patienten gegen den Wirkstoff gerichtete Anti-Drug-Antikörper (ADA) (53).

Aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die eine IRR erleiden, erfordert die Behandlung mit Avelumab laut Produktinformation eine Präinfusionsprophylaxe mit Antihistaminika und Paracetamol mindestens bis zur vierten Infusion und in den nachfolgenden Dosen je nach Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Schweregrads der gegebenenfalls auftretenden IRR (45). Dies kann eine zusätzliche Belastung durch die Behandlung für Patienten und Kliniker darstellen.

PD-1-Inhibitoren

Die PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab sind in Deutschland für das hier vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen (46, 47). Dennoch werden beide Wirkstoffe im OLU bei fortgeschrittenem MCC eingesetzt, da keine im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe zur Verfügung stehen (47, 54, 55). Dies stellt eine wesentliche Limitation in der Behandlung von lokal fortgeschrittenem MCC dar, da für diese Patienten keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Die Grundlage für die Behandlung von MCC mit Pembrolizumab stellen die einarmige Phase-II-Beobachtungsstudie KEYNOTE-017 sowie die einarmige Beobachtungsstudie KEYNOTE-913 der Phase-III dar (54, 55). Insgesamt ist die Aussagekraft der Studienergebnisse in den beiden Studien aufgrund geringer Teilnehmerzahlen und des offenen, einarmigen Studiendesigns limitiert.

Für Nivolumab liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten aus der nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie CheckMate 358, sowie aus der multizentrischen, prospektiven Registerauswertung ADOREG vor. Die Aussagekraft der verfügbaren Daten für die Behandlung von MCC ist daher limitiert (56, 57). Zudem wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab im Rahmen zweier prospektiver Studien mit geringer Teilnehmerzahl und in Kombination mit Ipilimumab untersucht, wobei etwa die Hälfte der behandelten Patienten wegen zusätzlicher Strahlentherapie nicht zum hier vorliegenden Anwendungsgebiet gehören (58, 59).

Therapeutischer Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet

MCC bleibt im fortgeschrittenen Stadium aufgrund seiner hohen Rezidivrate und der Tendenz zur frühen Metastasierung eine der herausforderndsten Hautkrebserkrankungen in der klinischen Praxis (49). Der therapeutische Bedarf der betroffenen Patienten ist daher hoch, besonders in fortgeschrittenen Stadien (11, 26). Seit der Zulassung von Avelumab im Jahr 2017 zur Behandlung von Patienten mit mMCC wurden trotz leitlinienbasierter Empfehlungen für eine Immuntherapie mit PD-(L)1-Inhibitoren keine weiteren spezifischen Therapien zugelassen. Diese Abweichung zwischen leitlinienbasierter Empfehlung und regulatorischer Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet verdeutlicht den therapeutischen Bedarf für wirksame und zugelassene Therapien.

Zwar hat sich der OLU von PD-(L)1-Inhibitoren bereits klinisch etabliert, dennoch bleibt die fehlende Zulassung ein relevanter Aspekt, beispielsweise im Hinblick auf eine einheitliche Versorgung der Patienten. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem MCC,

bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Strahlentherapie möglich ist, steht in Deutschland keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung (11, 13, 60).

Deckung des Therapeutischen Bedarfs durch Retifanlimab

Mit Retifanlimab steht erstmals eine zugelassene Therapieoption für Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, die nicht für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie infrage kommen, zur Verfügung. Bislang konnten in dieser Patientengruppe PD-(L)1-Inhibitoren ausschließlich im OLU eingesetzt werden. Mit der Zulassung von Retifanlimab wird somit eine bedeutende Versorgungslücke in einer schwer therapierbaren Erkrankung mit schlechter Prognose geschlossen. Die von der EMA erteilte Orphan Drug Designation (ODD) für Retifanlimab unterstreicht den klinischen Mehrwert dieser Therapie über bestehende Behandlungsoptionen hinaus. Das COMP hat die Zulassung von Retifanlimab als Orphan Medicinal Product auf Basis eines Vorteils gegenüber dem bereits zugelassenen PD-L1-Inhibitor Avelumab ausgesprochen (61). Dieser basierte im Wesentlichen auf höheren Ansprechraten in indirekten Vergleichen und wurde als klinisch relevant eingestuft. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass keine zufriedenstellende Therapie für die gesamte durch Retifanlimab adressierte Patientenpopulation existiert (61).

Auch für Patienten mit mMCC steht durch die Zulassung von Retifanlimab eine zusätzliche, im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Retifanlimab wurde in der einarmigen, multizentrischen, pivotalen Phase-II-Studie PODIUM-201 evaluiert (62). In dieser Studie zeigte Retifanlimab eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die objektive Ansprechraten, Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben (siehe Modul 4).

Im Vergleich zu PD-L1-Inhibitoren verhindert Retifanlimab durch die Bindung an den PD-1-Rezeptor sowohl dessen Interaktion mit PD-L1 als auch mit PD-L2 (62). Auch wenn noch an den grundlegenden mechanistischen Unterschieden geforscht wird, weisen Studiendaten auf eine bessere Effektivität von PD-1-Inhibitoren gegenüber PD-L1-Inhibitoren hin (14, 52). Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit wird die Anwendung von Retifanlimab bereits in internationalen Leitlinien zum MCC empfohlen (13, 63).

Retifanlimab zeichnet sich durch ein patienten- und anwenderfreundliches, monatliches Dosierungsschema aus – ein deutlicher Vorteil gegenüber der zweiwöchentlichen Gabe von z.B. Avelumab (44). Dies senkt den administrativen Aufwand in onkologischen Abteilungen und bedeutet für die oft älteren, schwer erkrankten Patienten sowie deren Betreuer eine wertvolle Entlastung, da die Anzahl an Infusionstagen gegenüber Avelumab halbiert wird.

Retifanlimab weist ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches mit charakteristischen Profilen von Avelumab und PD-1-Inhibitoren im OLU vergleichbar ist (62). Zudem zeigte Retifanlimab ein gutes Profil bezüglich Antigenität: ADA traten im Verlauf der Studie PODIUM-201 bei 3 % der Patienten auf (weitere 2 % hatten bereits zur Baseline ADA); in der Studie JAVELIN Merkel 200 wurden unter der Erstlinien-Behandlung mit Avelumab bei 8,8 % der Patienten ADA verzeichnet (53, 62, 64). Das für PD-(L)1-Inhibitoren charakteristische Sicherheitsprofil von Retifanlimab bestätigte sich konsistent über alle

präspezifizierten Subgruppen hinweg, einschließlich älterer und immunsupprimierter Patienten (62). Aus diesem Grund werden bezüglich der UE keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zu anderen PD-(L)1-Inhibitoren erwartet. Anders als für Avelumab ist für die Behandlung mit Retifanlimab keine Prämedikation erforderlich.

Mit dem gegen PD-1 gerichteten monoklonalen Antikörper Retifanlimab steht erstmalig eine Therapieoption zu Verfügung, die sowohl für Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, die nicht für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie infrage kommen, als auch für Patienten mit mMCC zugelassen ist (45).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Retifanlimab ist als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC) indiziert, bei denen eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt (44). Das MCC ist nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des EU-Parlaments eine seltene Erkrankung (65, 66).

Prävalenz

Im Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab (2020) wurde die Prävalenz der Erkrankung geschätzt, indem die modellierte 5-Jahres-Inzidenz mit der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate multipliziert wurde (10, 67). Diese Methode ist sinnvoll, da Avelumab für ein breites Anwendungsspektrum zugelassen ist, sowohl für die Erstlinie als auch für spätere Therapielinien beim mMCC.

Im Gegensatz dazu ist Retifanlimab ausschließlich für die Erstlinienbehandlung zugelassen. Das bedeutet, dass alle derzeit prävalenten Patienten, die bereits eine systemische Therapie des MCC erhalten haben, nicht in die Zielpopulation von Retifanlimab fallen. Aufgrund der hohen Mortalität und Progressionsrate bei MCC verbleiben die Patienten jedoch häufig nicht lange in der Erstlinie. Daher ist davon auszugehen, dass der Großteil der prävalenten Patienten bereits durch die jährliche Inzidenz abgedeckt wird. Vor diesem Hintergrund wurde für Retifanlimab keine Prävalenzberechnung vorgenommen. Stattdessen basiert die Abschätzung der Zielpopulation ausschließlich auf der modellierten 5-Jahres-Inzidenz für die Erstlinientherapie.

Inzidenz

Die Inzidenzrate für MCC wurde anhand verschiedener Publikationen zusammengetragen und liegt bei 0,35 - 0,45 pro 100.000 Personen in Deutschland (Tabelle 3-3) (7-10, 68, 69).

Eisemann et al. (2014) analysierten Patienten mit Nicht-Melanom Hautkrebs (ICD-10-C44) und den dazugehörigen histologischen Subgruppen von C44 (ICD-O-3-Codes) aus dem Krebsregister von Schleswig-Holstein im Vergleich zu dem saarländischen Krebsregister in verschiedenen Zeiträumen. Beide Register haben eine hohe Qualität und Vollständigkeit der Krebsregistrierungen mit verfügbaren Daten zurückreichend bis zum Jahr 2010. Die errechnete altersstandardisierte Inzidenz für MCC in Schleswig-Holstein lag für Männer bei 0,3 pro 100.000 und für Frauen bei 0,4 pro 100.000 von 2008 bis 2010 (7).

Für das Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab (2020) im Anwendungsgebiet des mMCC wurden Daten zur Anzahl der MCC-Neuerkrankungen, basierend auf ICD-10-Kodierung C44 und M8247/3, vom Robert-Koch-Institut (RKI) angefragt und mittels einer linearen Regression auf die Jahre 2015 bis 2020 extrapoliert. Laut RKI erkrankten in Deutschland im Jahr 2011 563 Menschen und im Jahr 2014 647 Menschen an MCC. Daher liegt die altersstandardisierte Inzidenz basierend auf dieser Quelle für Frauen bei 0,35 pro 100.000 Einwohner und für Männer bei 0,46 pro 100.000 Einwohner (10).

Das Krebsregister in München (2021) analysierte MCC-Diagnosen (ICD-10-Code C44.- und ICD-O-3-Code M8247/3) von 1998 und 2020 aus einer Referenzpopulation von 4,95 Millionen Menschen. Insgesamt 419 Patienten mit 426 MCC-Fällen wurden identifiziert. Die Inzidenz von 2007 bis 2020 lag für Männer bei 0,5 pro 100.000 Einwohner und für Frauen bei 0,3 pro 100.000 Einwohner (9).

Stang et al. (2024) haben Daten von 2008 bis 2021 aus dem nordrhein-westfälischen Krebsregister, einem der größten Krebsregister Europas, zu MCC-Inzidenzraten analysiert. Aus der Referenzpopulation von 19 Millionen Patienten wurden 2.164 Fälle aufgrund von MCC Erstdiagnosen miteinbezogen. Der Großteil der MCC-Diagnosen wurde mit MCC der Haut kodiert (ICD-O-Codes C44.0 - C44.9), während die weiteren Patienten anhand des MCC-spezifischen ICD-O-Codes M8247/3 identifiziert wurden. Die resultierende altersstandardisierte Inzidenzrate für MCC von 2008 bis 2021 lag für Männer bei 5,2 pro Millionen Personenjahre und für Frauen bei 3,8 pro Millionen Personenjahre. Dies entspricht näherungsweise 0,52 bzw. 0,38 Fällen pro 100.000 Menschen (8). Da es sich bei der Inzidenzrate um eine Maßzahl pro Personenzeit handelt, ist diese Umrechnung mit Unsicherheiten behaftet und kann die tatsächliche Inzidenz in der Bevölkerung tendenziell unterschätzen, insbesondere, wenn Patienten über mehrere Jahre beobachtet werden.

Aus diesen Publikationen wurden die **Ober- und Untergrenze von 0,35 bis 0,45 pro 100.000 Einwohner der Inzidenzspanne** definiert. Daraus wurden, bezogen auf 83.555.478 Einwohner in Deutschland, **292 bis 375 Patienten mit Neuerkrankungen des MCC für das Jahr 2024** bestimmt (Tabelle 3-4) (7, 8, 70). Dies liegt in einer vergleichbaren Größenordnung mit den vom Robert-Koch-Institut geschätzten 200 bis 300 Neuerkrankungen

pro Jahr, weshalb trotz Unsicherheiten in der Berechnung nicht von einer wesentlichen Über- bzw. Unterschätzung auszugehen ist (71).

Tabelle 3-3: Inzidenz des Merkelzell-Karzinoms pro 100.000 in Deutschland

Quelle	Jahr	Inzidenz pro 100.000 (Männer)	Inzidenz pro 100.000 (Frauen)	Inzidenz (Gesamt) ^a
Eisemann et al. (2014) (7)	2014	0,40	0,30	0,35
Dossier Avelumab 2017 (68, 69) Dossier Avelumab 2020 (10)	2020	0,46	0,35	0,41
Tumorregister München (2022) (9)	2021	0,50	0,30	0,40
Stang et al. (2024) (8)	2024	0,52 ^b	0,38 ^b	0,45
a: eigene Näherung gewichtet nach Anteil in Gesamtbevölkerung (70) b: eigene Näherung von Millionen Personenjahre (8) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)				

Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen für das Merkelzell-Karzinom in Deutschland im Jahr 2024

Schritt	Quelle	Jahr	Einwohnerzahl	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 1: Inzidenzrate^{a,b} der Patienten mit MCC in Deutschland (pro 100.000)					
1	Eisemann et al. (2014) (7) Dossier Avelumab (2017) (68, 69) Dossier Avelumab (2020) (10) Tumorregister München (2022) (9) Stang et al. (2024) (8) (Tabelle 3-3)	2014 - 2024	-	0,35	0,45
Schritt 2: Gesamtanzahl der Patienten mit MCC Neuerkrankungen im Jahr 2024					
2	DESTATIS (2025) (70)	2024	83.555.478	292	375
a: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Näherung erfolgte jedoch mit den nicht gerundeten Zahlen. Aufgrund der Rundungen kann es daher in Einzelfällen zu Abweichungen kommen. b: Die Inzidenzrate ist als Unter- und Obergrenze pro 100.000 dargestellt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Retifanlimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, bei denen eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt	98 - 241	88 - 215
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Epidemiologisches Modell zur Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet

Das rechnerische Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulationen ist in Tabelle 3-11 dargestellt. Im Folgenden wird das Vorgehen im Detail beschrieben (Abbildung 3-2).

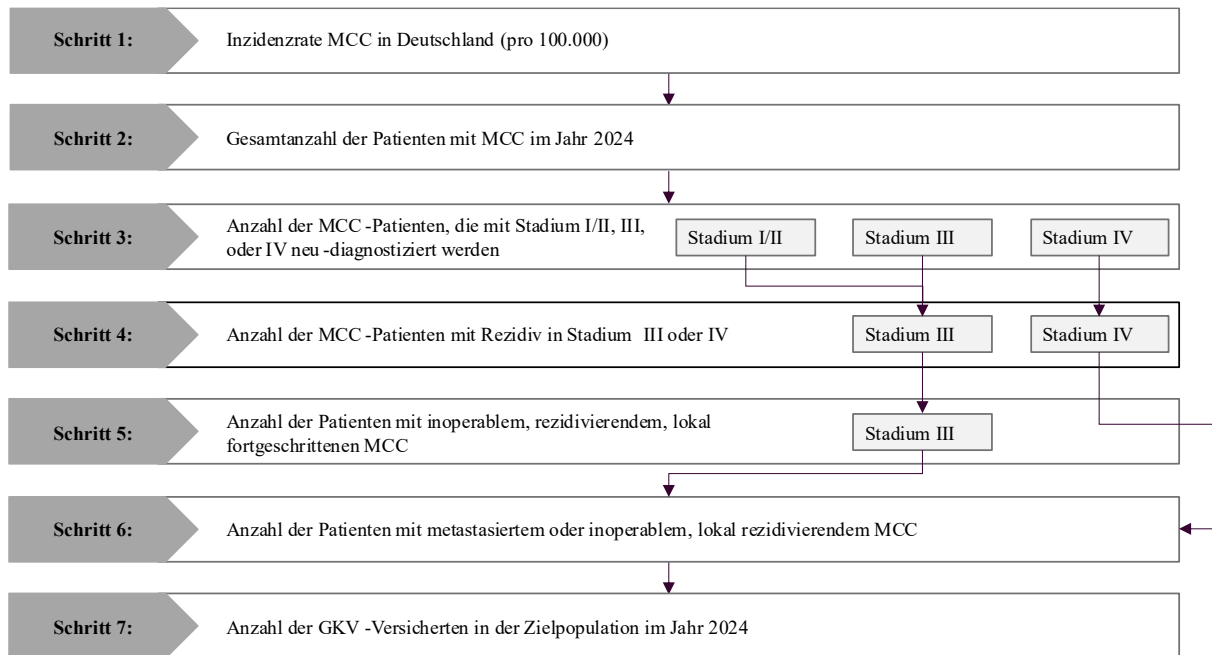


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da Retifanlimab für die Erstlinientherapie von Patienten mit inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC sowie mMCC indiziert ist, erfolgt die Berechnung der Größe der Zielpopulation basierend auf der 1-Jahres-Inzidenzrate (Abschnitt 3.2.3 „Inzidenz“). Auf Basis der MCC-Neuerkrankungen (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4) wurde zuerst die Anzahl der Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen und mMCC berechnet und abschließend schrittweise die Gesamtpopulation an GKV-Patienten ermittelt (Tabelle 3-11).

Schritt 1: Inzidenzrate MCC in Deutschland (pro 100.000)

Es wurde eine Inzidenzspanne von **0,35 bis 0,45 pro 100.000 Einwohner** hergeleitet (Tabelle 3-3) (7-10, 68, 69).

Schritt 2: Gesamtanzahl der Patienten mit MCC im Jahr 2024

Anhand der Inzidenzspanne von 0,35 bis 0,45 pro 100.000 Einwohner und der vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2024 veröffentlichten Einwohnerzahl in Deutschland wurden **292 bis 375 neuerkrankte Patienten mit MCC** für das Jahr 2024 bestimmt (Tabelle 3-4):

$$\text{Anzahl neuerkrankte MCC-Patienten (2024)} = \frac{\text{Inzidenzrate (pro 100.000)} \cdot \text{Einwohnerzahl in Deutschland (2024)}}{100.000}$$

Schritt 3: Anzahl der MCC-Patienten, die mit Stadium I/II, III, oder IV MCC neu-diagnostiziert werden

Es wurde die Anzahl der MCC-Neuerkrankungen in den Stadien I-II, III (Lymphknotenmetastasen) und IV (Fernmetastasen) ermittelt (72). Folgende Referenzen wurden für die Stadieneinteilung der MCC-Patienten identifiziert:

- Stang et al. (2024) (8),
- Fitzgerald et al. (2015) (73),
- Harms et al. (2016) (74),
- Gonzales et al. (2022) (75),
- Reichgelt et al. (2011) (38) und
- Uitentuis et al. (2019) (76).

Anteil der MCC-Patienten, die mit Stadium III diagnostiziert werden

Aus der identifizierten Literatur ergibt sich ein Anteil von **14,9 % bis 24,2 %** MCC-Patienten in Stadium III (Tabelle 3-6). Dies entspricht für das Jahr 2024 bei insgesamt 292 bis 375 MCC-Neuerkrankungen eine geschätzte Zahl von **43 bis 91 Patienten mit lokal fortgeschrittenem MCC** (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-6: Anteil an MCC-Patienten die mit Stadium III diagnostiziert werden

Quelle	Stadium	Männer	Frauen	Mittelwert
Stang et al. (2024) (8)	III	21,2 %	17,9 %	19,6 %
	III-IV	7,0 %	6,8 %	6,9 %
Gesamt ^a	III			23,0 %
Fitzgerald et al. (2015) (73)	III			23,3 %
Harms et al. (2016) (74)	III			24,2 %
Gonzales et al. (2022) (75)	III			15,4 %
Reichgelt et al. (2011) (38)	III			16,2 %
Uitentuis et al. (2019) (76)	III			14,9 %
a: Gesamtwert wurde berechnet aus der Summe des Mittelwerts von Stadium III und 0,5 x dem Mittelwert von Stadium III/IV, da vereinfachend angenommen wird, dass jeweils die Hälfte der Patienten Stadium III und die andere Hälfte Stadium IV zuzuordnen sind.				

Anteil der MCC-Patienten, die mit Stadium IV diagnostiziert werden

Von den neu-diagnostizierten MCC-Patienten befinden sich etwa 6,8 % bis 14,2 % in Stadium IV (Tabelle 3-7). Auf Basis dieser Spanne ergibt sich für das Jahr 2024 bei insgesamt

292 bis 375 Neuerkrankungen eine geschätzte Zahl von **20 bis 53 Patienten mit mMCC** (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-7: Anteil an MCC-Patienten die mit Stadium IV diagnostiziert werden

Quelle	Stadium	Männer	Frauen	Mittelwert
Stang et al. (2024) (8)	IV	12,8 %	8,0 %	10,4 %
	III-IV	7,0 %	6,8 %	6,9 %
	Gesamt^a			13,9 %
Fitzgerald et al. (2015) (73)	III			11,6 %
Harms et al. (2016) (74)	III			7,7 %
Gonzales et al. (2022) (75)	III			14,2 %
Reichgelt et al. (2011) (38)	III			6,4 %
Uitenduis et al. (2019) (76)	III			6,8 %
a: Gesamtwert wurde berechnet aus der Summe des Mittelwerts von Stadium IV und 0,5 x dem Mittelwert von Stadium III/IV, da vereinfachend angenommen wird, dass jeweils die Hälfte der Patienten Stadium III und die andere Hälfte Stadium IV zuzuordnen sind.				

Anteil der MCC-Patienten, die mit Stadium I/II diagnostiziert werden

Abzüglich der Anteile von MCC-Patienten im Stadium III (14,9 % bis 24,2 %) und Stadium IV (6,8 % bis 14,2 %) ergeben sich für MCC-Patienten mit Stadium I/II Anteile von 61,5 % bis 78,3 %, was ausgehend von 292 bis 375 neuerkrankten MCC-Patienten **180 bis 294 Patienten in Stadium I/II** ergibt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Neu-diagnostizierte MCC-Patienten, aufgeschlüsselt nach Stadium

	Untergrenze			Obergrenze		
Stadium	Inzidente MCC-Patienten (2024) Aus Schritt 2	Anteil (%)	Anzahl Patienten ^e	Inzidente MCC-Patienten (2024) Aus Schritt 2	Anteil (%)	Anzahl Patienten ^e
Stadium I/II	292	61,5 % ^a	180	375	78,3 % ^a	294
Stadium III (lokal fortgeschritten)		14,9 % ^b	43		24,2 % ^c	91
Stadium IV (metastasiert)		6,8 % ^b	20		14,2 % ^d	53

a: Eigene Näherung: 100% - (Σ Anteil Stadium III + Anteil Stadium IV)

b: Uitentuis et al. (2019) (76)

c: Harms et al. (2016) (74)

d: Gonzales et al. (2022) (75)

e: Eigene Näherung: Anteil der inzidenten MCC-Patienten (Untergrenze bzw. Obergrenze)

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (72)

Schritt 4: Anzahl der MCC-Patienten mit Rezidiv in Stadium III oder IV

Zur Abschätzung des Anteils an Patienten, die nach initialer Diagnose ein Rezidiv in Stadium III entwickelten, wurden folgende Quellen herangezogen:

- Müller et al. (2015) (77),
- Medina-Franco et al. (2001) (34) und
- Pitale et al. (1992) (78).

Anzahl der MCC-Patienten mit Rezidiv in Stadium III

Müller et al. (2015) berichteten, dass 9,1 % der Patienten mit Stadium I, 33,3 % der Patienten mit Stadium II und 21,4 % der Patienten mit Stadium III ein regionales Rezidiv entwickelten (77). Medina-Franco et al. (2001) gaben für Patienten mit initialem Stadium I/II eine Rezidivrate von 55,0 % bis 55,5 % an (34). Pitale et al. (1992) berichteten, dass 55,0 % der Patienten ein Rezidiv in Stadium III entwickelten, ohne jedoch die Ausgangsstadien zu differenzieren (78).

Zur Berechnung der Untergrenze der Spanne wurde die Publikation von Müller et al. (2015) herangezogen. Die jeweiligen Anteile wurden mit der Anzahl an Patienten multipliziert, die bei Erstdiagnose den jeweiligen Stadien (I, II und III) zugeordnet wurden (Tabelle 3-8). Damit ergibt sich eine Gesamtanzahl von 47 Patienten (8 Patienten aus Stadium I, 30 Patienten aus Stadium II und 9 Patienten aus Stadium III), die mit lokal fortgeschrittenem MCC (Stadium III) rezidivieren (Tabelle 3-9).

Für die Abschätzung der Obergrenze der Spanne wurde die Publikation von Medina-Franco et al. (2001) herangezogen (34). Ausgehend von einem Anteil von 55,5 % der Patienten, die aus den Stadien I/II in Stadium III rezidivieren und einer Anzahl von 294 Patienten, die mit Stadium I/II neu-diagnostiziert wurden, ergibt sich somit eine Anzahl von 163 Patienten, die aus diesen Stadien in Stadium III rezidivieren. Für Patienten mit Stadium III bei Erstdiagnose wurde erneut (siehe Untergrenze) der von Müller et al. (2015) berichtete Anteil von 21,4 % verwendet. Bei 91 Patienten in Stadium III ergibt sich daraus eine Anzahl von 20 Patienten, die innerhalb desselben Stadiums rezidivieren. Daraus ergibt sich für die Obergrenze der Spanne eine Anzahl von 183 Patienten mit MCC, die ein Rezidiv in Stadium III aufweisen (163 Patienten aus den Stadien I/II und 20 Patienten aus Stadium III).

Insgesamt ergibt sich ausgehend von den 292 bis 375 MCC-Patienten im Jahr 2024 eine Anzahl von **47 bis 183 Patienten, die ein rezidivierendes, lokal fortgeschrittenes MCC** aufweisen (Tabelle 3-10).

Anzahl der MCC-Patienten mit Rezidiv in Stadium IV

Medina-Franco et al. (2001) gaben an, dass 30,9 % der MCC-Patienten ein Rezidiv in Stadium IV entwickelten (34). Pitale et al. (1992) berichteten, dass 34,0 % der Patienten ein Rezidiv in Stadium IV entwickelten. Es ergibt sich somit eine Spanne von 30,9 % bis 34,0 % Patienten, die ein Rezidiv in Stadium IV des MCC erleiden. Mit diesem Anteil ergibt sich ausgehend von 180 bis 294 Patienten mit initialem Stadium I/II, eine Anzahl von **55 bis 100 Patienten, die in Stadium IV rezidivieren**. Für den Anteil der Patienten, die aus einem initialen Stadium III in Stadium IV rezidivieren, wurden keine Informationen gefunden.

Um die Gesamtanzahl der Patienten mit mMCC zu bestimmen, wurde die Summe aus der Anzahl der MCC-Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) zur Zeit der Diagnose (20 bis 53 Patienten; siehe Schritt 3) und der Anzahl an Patienten mit rezidivierenden metastasierenden MCC (55 bis 100 Patienten) gebildet. Es ergibt sich somit eine Spanne von insgesamt **75 bis 153 Patienten mit mMCC** (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-9: MCC-Patienten mit Rezidiv, aufgeschlüsselt nach Stadien

	Untergrenze			Obergrenze		
Ausgangsstadium	Inzidente MCC-Patienten (2024) pro Stadium Aus Schritt 3	Anteil (%)	Anzahl Patienten	Inzidente MCC-Patienten (2024) pro Stadium Aus Schritt 3	Anteil (%)	Anzahl Patienten
Rezidiv in Stadium III						
Stadium I → Stadium III	180	9,1 % ^a	8	294	-	-
Stadium II → Stadium III		33,3 % ^a	30		-	-
Stadium III → Stadium III	43	21,4 % ^a	9	91	21,4 % ^a	20
Stadium I/II → Stadium III / Lymphknotenmetastasen		-	-		55,5 % ^b	163
Summe	-	-	47	-	-	183
Rezidiv in Stadium IV						
Stadium I/II → Stadium IV Fernmetastasen	20	30,9 % ^b	55	-	34,0 % ^c	100
a: Müller et al. (2015) (77) b: Medina-Franco et al. (2001) (34) c: Pitale et al. (1992) (78) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)						

Tabelle 3-10: Anzahl der MCC-Patienten mit Rezidiv in Stadium III oder IV

	Untergrenze	Obergrenze
Stadium	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten
Schritt 4: Anzahl der Patienten mit Rezidiv in Stadium III oder IV		
Stadium III		
Stadium III (rezidivierend)	47	183
Stadium IV		
Stadium IV (neu-diagnostiziert)	20	53
Stadium IV (rezidivierend)	55	100
Stadium IV (gesamt): Σ naive Patienten (Schritt 3) + Patienten rezidivierend (Schritt 4)	75	153
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)		

Schritt 5: Anzahl der Patienten mit inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC

In einem nächsten Schritt wurden aufgrund der Einschränkung im Anwendungsgebiet die Anzahl der Patienten mit operablem, rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen MCC von der Anzahl an Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen MCC subtrahiert (44). Aufgrund von fehlenden öffentlichen Informationen und Publikationen zu dem Anteil an rezidivierenden lokal fortgeschrittenen Patienten, die mittels einer Operation behandelt werden, wurden an dieser Stelle Daten aus einer IQVIA-Analyse für Italien verwendet. Demnach wurde bei einem Anteil von 48 % der Patienten mit rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen MCC der Tumor als inoperabel ausgewiesen. Ausgehend von 47 bis 183 Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen MCC entspricht dies **23 bis 88 Patienten mit inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen MCC** (79).

Schritt 6: Anzahl der Patienten mit metastasiertem oder inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC

Es wurde die Summe der 23 bis 88 Patienten mit inoperablen, rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen MCC (Schritt 6) und der 75 bis 153 Patienten mit mMCC (Schritt 4) gebildet. Insgesamt ergibt sich eine Gesamtpopulation von **98 bis 241 Patienten mit mMCC oder inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC** (Tabelle 3-11).

Schritt 7: Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation

Für die Ermittlung der GKV-Patienten, die für die Behandlung mit Retifanlimab infrage kommen, wurde die Anzahl der gesetzlich Versicherten, die laut GKV-Spitzenverband 89,4 % beträgt mit der errechneten Gesamtpopulation von 98 bis 241 Patienten multipliziert (80). Die ermittelte Anzahl der Patienten in der **Zielpopulation** beträgt somit **88 bis 215 GKV-versicherte Patienten**.

Tabelle 3-11: Anzahl der Neuerkrankungen des rezidivierenden, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Merkelzell-Karzinoms in Deutschland (berechnet für das Jahr 2024)

Schritt	Quelle	Bezeichnung	Lokales MCC (Stadium I/II)	Lokal fortgeschrittenes MCC (Stadium III)	mMCC (Stadium IV)
Schritt 1: Inzidenzrate^a Patienten mit MCC in Deutschland (pro 100.000)					
1	Eisemann et al. (2014) (7) Dossier Avelumab (2017) (68, 69) Dossier Avelumab (2020) (10) Tumorregister München (2022) (9) Stang et al. (2024) (8) (Tabelle 3-3)	Inzidenzrate	0,35 - 0,45		

Schritt	Quelle	Bezeichnung	Lokales MCC (Stadium I/II)	Lokal fort-geschrittenes MCC (Stadium III)	mMCC (Stadium IV)
Schritt 2: Gesamtanzahl der Patienten mit MCC im Jahr 2024					
2	Tabelle 3-4	Gesamtanzahl der Patienten mit MCC	292 - 375		
Schritt 3: Anzahl der Patienten, die mit Stadium I/II, III, oder IV MCC neu-diagnostiziert werden					
3a	Stang et al. (2024) (8) Fitzgerald et al. (2015) (73) Harms et al. (2016) (74)	Anteil der Patienten, mit Rezidiv in Stadium I/II, III, oder IV	61,5 - 78,3 %	14,9 - 24,4 %	6,8 - 14,2 %
3b	Gonzales et al. (2022) (75) Reichgelt et al. (2011) (38) Uitentuis et al. (2019) (76)	Anzahl der Patienten mit Rezidiv in Stadium I/II, III, oder IV	180 - 294	43 - 91	20 - 53
Schritt 4: Anzahl der Patienten mit Rezidiv in Stadium III oder IV					
4a	Pitale et al. (1992) (78) Müller et al. (2015) (77) Medina-Franco et al. (2001) (34)	Anteil der Patienten Rezidiv in Stadium III + IV (aus jeweiligen Stadien zur Zeit der Diagnose)	-	9,1 % (Stadium I), 33,3 % (Stadium II), 21,4 % (Stadium III) 55,5 % (Stadium I-III)	30,9 - 34,0 % (Stadien I-II)
4b		Anzahl der Patienten mit Rezidiv in Stadium III oder IV (Schritt 3b x Schritt 4a)	-	47 - 183	55 - 100
4c		Ein-Jahres-Inzidenz	-	47 - 183	75 - 153 (Schritt 3b + 4b)
Schritt 5: Anzahl der Patienten mit inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen MCC					
5a	IQVIA (2024) (79)	Anteil der Patienten mit inoperablen MCC	-	48 %	-
5b		Anzahl der Patienten mit inoperablen MCC (Schritt 4 x 5a)	-	23 - 88	-

Schritt	Quelle	Bezeichnung	Lokales MCC (Stadium I/II)	Lokal fortgeschrittenes MCC (Stadium III)	mMCC (Stadium IV)
Schritt 6: Anzahl der Patienten mit metastasiertem oder inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC					
6		Anzahl der Gesamtpatienten aus Stadium III (Schritt 5b) + IV (Schritt 4)	-	98 - 241	
Schritt 7: Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation					
7	GKV-SV (2025) (80)	Anzahl der GKV-Gesamtpatienten (aus Schritt 6)	-	88 - 215	
a: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Näherung erfolgte jedoch mit den nicht gerundeten Zahlen. Aufgrund der Rundungen kann es daher in Einzelfällen zu Abweichungen kommen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)					

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Seit 1990 ist ein kontinuierlicher Anstieg der MCC-Inzidenz zu verzeichnen. Die deutschen Leitlinien führen diese Entwicklung auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten, vermehrte Umweltrisikofaktoren und eine alternde Bevölkerung zurück (11). Jacobs et al. (2021) zeigten in ihrer US-basierten Studie mit 3.720 MCC-Patienten eine 3,5-fache Erhöhung der Inzidenzrate von der Periode 1987 bis 1991 zu 2012 bis 2016, welche sie ebenfalls primär auf die verbesserte Diagnostik zurückführten (81). Diese Entwicklung entspricht einer jährlichen Inzidenzsteigerung von 0,0188. Diese Rate wurde jeweils zur Ober- und Untergrenze der Inzidenzrate addiert und anschließend auf die Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes bis 2030 übertragen, um die erwartete Zahl gesetzlich versicherter Patienten mit metastasiertem oder inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC zu schätzen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Prognostizierte Änderung der Inzidenz in den Jahren 2024 bis 2030

Jahr	Einwohnerzahl in Deutschland ^a	Inzidenzrate pro 100.000 ^b		Anzahl der prognostizierten GKV-Patienten mit metastasiertem oder inoperablem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenen MCC	
		Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2024	83555478	0,35	0,45	88	215
2025	84747050	0,3688	0,4688	94	228
2026	84863900	0,3876	0,4876	98	237
2027	84958600	0,4064	0,5064	103	246
2028	85031550	0,4252	0,5252	108	256
2029	85083500	0,444	0,544	113	265
2030	85115250	0,4628	0,5628	118	274
a: Für die prognostizierten Bevölkerungszahlen in Deutschland wurden Daten von Statista und des Statistischen Bundesamtes herangezogen. b: Die Steigerung der Inzidenzrate wurde anhand der von Jacobs et al. (2021) beschriebenen Steigerung der Inzidenzrate von 3,5 innerhalb von 25 Jahren bestimmt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (70, 72, 81, 82)					

Auch die RKI-Daten aus dem Dossier zur Nutzenbewertung von Avelumab (2020) zeigten, dass die Anzahl an Neuerkrankungen von 563 Patienten im Jahr 2011 auf 647 Patienten im Jahr 2014 kontinuierlich angestiegen ist (10). Allerdings deuten neuere Studien auf eine Stabilisierung der Inzidenz in den letzten Jahren hin (11, 81).

Für die zukünftige Entwicklung der Inzidenzrate ist eine fortlaufende Steigerung aufgrund von der älterwerdenden Gesellschaft, höherer Lebenserwartung und verstärkte Exposition zu Risikofaktoren als wahrscheinlich prognostiziert. Besonders ältere Populationen seien davon betroffen, während jüngere Generationen eine konstante Inzidenz vorweisen konnten. Jedoch verlangsamt sich diese Inzidenzsteigerung kontinuierlich (81).

Aufgrund der sich nicht linear veränderten Zunahme der Inzidenzrate ist eine Abschätzung der Anzahl der Neuerkrankungen an MCC mittels einer linearen Regression verzerrt und mit großer Unsicherheit behaftet. Ausgehend von einer weiterhin leicht steigenden Inzidenz wird die Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation insgesamt als gering eingeschätzt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Retifanlimab	Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.	Nicht quantifizierbar	88 - 215
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (72)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen verwendet. Es wurde zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen im Zeitraum von März 2025 bis Juli 2025 eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche fand in der Datenbank PubMed statt.

Die Auswahl der Publikationen zur Evaluierung der Inzidenz und Prävalenz erfolgte basierend auf dem Anwendungsgebiet sowie der Herkunft und Jahr der Datenlage. Es wurden Publikationen aus Deutschland sowie bereits eingereichte und veröffentlichte Dossiers im Anwendungsgebiet für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen (7-10, 68). Für die Einteilung in Stadien und Herleitung der Rezidivraten wurden weltweite Publikationen verwendet (8, 38, 73-76). Um den Anteil an inoperablen Patienten zu ermitteln, wurde eine von Incyte beauftragte IQVIA Marktanalyse herangezogen (79). Für die Ermittlung der GKV-Zielpopulationen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland basierend auf Daten vom GKV-Spitzenverband errechnet (80).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Becker JC, Stang A, Schrama D, Ugurel S. *Merkel Cell Carcinoma: Integrating Epidemiology, Immunology, and Therapeutic Updates*. Am J Clin Dermatol. 2024;25(4):541–57.
2. Yang JF, You J. *Merkel cell polyomavirus and associated Merkel cell carcinoma*. Tumour Virus Res. 2022;13:200232.
3. Harms PW. *Update on Merkel Cell Carcinoma*. Clin Lab Med. 2017;37(3):485–501.
4. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril M-F, Hariharan S, Bharmal M, et al. *Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs*. European Journal of Cancer. 2017;71:53–69.
5. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. *The Etiology and Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma*. Current Problems in Cancer. 2010;34(1):14–37.
6. Gauci M-L, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, et al. *Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022*. European Journal of Cancer. 2022;171:203–31.
7. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. *Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence*. Journal of Investigative Dermatology. 2014;134(1):43–50.
8. Stang A, Möller L, Wellmann I, Claaßen K, Kajüter H, Ugurel S, et al. *Incidence and Relative Survival of Patients with Merkel Cell Carcinoma in North Rhine-Westphalia, Germany, 2008–2021*. Cancers. 2024;16(11).
9. Munich Cancer Registry. *MCC: Merkel cell carcinoma - Incidence and Mortality*. 2022.
10. Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avelumab (Bavencio®) - Metastasiertes Merkelzellkarzinom*. 2020.
11. Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, Eigentler T, Flaig MJ, Gambichler T, et al. *S2k-Leitlinie - Merkelzellkarzinom - Update 2022*. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(3):305–17.
12. Muller-Richter UDA, Gesierich A, Kubler AC, Hartmann S, Brands RC. *Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Recommendations for Diagnostics and Treatment*. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3430–7.
13. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, Veness M, Blom A, Lebbe C, et al. *Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. ESMO Open. 2024;9(5):102977.
14. Becker JC, Stang A, Schrama D, Gutzmer R, Ugurel S. *Update Merkelzellkarzinom*. hautnah dermatologie. 2025;41(1):22–9.

15. Wang J, Yang T, Xu J. *Therapeutic Development of Immune Checkpoint Inhibitors*. Adv Exp Med Biol. 2020;1248:619–49.
16. Buchbinder EI, Desai A. *CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition*. Am J Clin Oncol. 2016;39(1):98–106.
17. Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, Pastor S, Truneh A, Nunès JA, et al. *PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1*. Int Immunol. 2010;22(8):651–60.
18. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, et al. *PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment*. Front Immunol. 2023;14:1296341.
19. Wang Y, Du J, Gao Z, Sun H, Mei M, Wang Y, et al. *Evolving landscape of PD-L2: bring new light to checkpoint immunotherapy*. British Journal of Cancer. 2023;128(7):1196–207.
20. Arrieta O, Montes-Servín E, Hernandez-Martinez JM, Cardona AF, Casas-Ruiz E, Crispín JC, et al. *Expression of PD-1/PD-L1 and PD-L2 in peripheral T-cells from non-small cell lung cancer patients*. Oncotarget. 2017;8(60):101994–2005.
21. Chen RY, Zhu Y, Shen YY, Xu QY, Tang HY, Cui NX, et al. *The role of PD-1 signaling in health and immune-related diseases*. Front Immunol. 2023;14:1163633.
22. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. *Revisiting the PD-1 pathway*. Science Advances. 2020;6(38):eabd2712.
23. Chen Y, Pei Y, Luo J, Huang Z, Yu J, Meng X. *Looking for the Optimal PD-1/PD-L1 Inhibitor in Cancer Treatment: A Comparison in Basic Structure, Function, and Clinical Practice*. Front Immunol. 2020;11:1088.
24. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schröder J, Madore J, Wilmott JS, et al. *UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas*. Cancer Res. 2015;75(24):5228–34.
25. González-Vela MDC, Curiel-Olmo S, Derdak S, Beltran S, Santibañez M, Martínez N, et al. *Shared Oncogenic Pathways Implicated in Both Virus-Positive and UV-Induced Merkel Cell Carcinomas*. J Invest Dermatol. 2017;137(1):197–206.
26. Harms PH, K. L.; Moore, P. S.; DeCaprio, J. A.; Nghiem, P.; Wong, M. K. K.; Brownell, I. *The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities*. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):763–76.
27. Spada F, Bossi P, Caracò C, Sileni VC, Dei Tos AP, Fazio N, et al. *Nationwide multidisciplinary consensus on the clinical management of Merkel cell carcinoma: a Delphi panel*. J Immunother Cancer. 2022;10(6).
28. Llombart B, Requena C, Cruz J. *Update on Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, Diagnosis, and Staging*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2017;108(2):108–19.
29. Becker JC. *Merkel cell carcinoma*. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii81–5.
30. Lodde GC, Leiter U, Gesierich A, Eigentler T, Hauschild A, Pfohler C, et al. *Clinical course of Merkel cell carcinoma: A DeCOG multicenter study of 1049 patients*. Eur J Cancer. 2025;221:115406.
31. Lewis DJ, Sobanko JF, Etzkorn JR, Shin TM, Giordano CN, McMurray SL, et al. *Merkel Cell Carcinoma*. Dermatologic Clinics. 2023;41(1):101–15.
32. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. *Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features*. J Am Acad Dermatol. 2008;58(3):375–81.

33. McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS, Cahill K, Moshiri Y, Lewis CW, et al. *Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis*. JAMA Dermatol. 2022;158(4):382–9.
34. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. *Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases*. Ann Surg Oncol. 2001;8(3):204–8.
35. NIH. *Merkel Cell Carcinoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version (National Cancer Institute)*. Abgerufen am 01.04.2025. <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/merkel-cell-treatment-pdq>.
36. Kaufman HL, Dias Barbosa C, Guillemin I, Lambert J, Mahnke L, Bharmal M. *Living with Merkel Cell Carcinoma (MCC): Development of a Conceptual Model of MCC Based on Patient Experiences*. Patient. 2018;11(4):439–49.
37. Hoogland AI, Brohl AS, Small BJ, Michael L, Wuthrick E, Eroglu Z, et al. *Quality of life and patient-reported toxicities in patients with advanced Merkel cell carcinoma treated with combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy*. Cancer Med. 2024;13(14):e7464.
38. Reichgelt BA, Visser O. *Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007*. Eur J Cancer. 2011;47(4):579–85.
39. Bzhalava D, Bray F, Storm H, Dillner J. *Risk of second cancers after the diagnosis of Merkel cell carcinoma in Scandinavia*. Br J Cancer. 2011;104(1):178–80.
40. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. *Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers*. J Natl Cancer Inst. 2010;102(11):793–801.
41. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. *Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study*. J Cutan Pathol. 2010;37(1):20–7.
42. Smith VA, Camp ER, Lentsch EJ. *Merkel cell carcinoma: identification of prognostic factors unique to tumors located in the head and neck based on analysis of SEER data*. Laryngoscope. 2012;122(6):1283–90.
43. Güler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. *Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin*. Br J Dermatol. 2009;161(1):90–4.
44. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
45. EMA. BAVENCIO: EPAR - Produktinformation. Stand: Januar 2026. 2026.
46. EMA. Keytruda: EPAR - Produktinformation. Stand: Dezember 2025. 2025.
47. EMA. Opdivo: EPAR - Produktinformation. Stand: Januar 2026. 2026.
48. Spassova I, Ugurel S, Kubat L, Zimmer L, Terheyden P, Mohr A, et al. *Clinical and molecular characteristics associated with response to therapeutic PD-1/PD-L1 inhibition in advanced Merkel cell carcinoma*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022.
49. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Avelumab (D-534)*. 2020.
50. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. *First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study*. J Immunother Cancer. 2021;9(7).

51. D'Angelo S, Lebbé C, Mortier L, Brohl A, Fazio N, Grob J-j, et al. *604: First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from the JAVELIN Merkel 200 trial*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10(Suppl 2):A633.
52. Al-Showbaki L, Nadler MB, Desnoyers A, Almugbel FA, Cescon DW, Amir E. *Network Meta-analysis Comparing Efficacy, Safety and Tolerability of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Solid Cancers*. J Cancer. 2021;12(14):4372–8.
53. Hu P, Dai HI, Bourdage J, Zhou D, Trang K, Kowalski K, et al. *Immunogenicity of avelumab in patients with metastatic Merkel cell carcinoma or advanced urothelial carcinoma*. Clin Transl Sci. 2024;17(3):e13730.
54. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. *Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma*. J Immunother Cancer. 2021;9(4).
55. Mortier L, Villabona L, Lawrence B, Arance A, Butler MO, Beylot-Barry M, et al. *Pembrolizumab for the First-Line Treatment of Recurrent Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma: Results from the Single-Arm, Open-Label, Phase III KEYNOTE-913 Study*. Am J Clin Dermatol. 2024;25(6):987–96.
56. Bhatia S, Topalian SL, Sharfman WH, Meyer T, Steven N, Lao CD, et al. *Nivolumab With or Without Ipilimumab in Patients With Recurrent or Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Nonrandomized, Open-Label, International, Multicenter Phase I/II Study*. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(9):1137–47.
57. Glutsch V, Schummer P, Kneitz H, Gesierich A, Goebeler M, Klein D, et al. *Ipilimumab plus nivolumab in avelumabrefractory Merkel cell carcinoma: a multicenter study of the prospective skin cancer registry ADOREG*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022.
58. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, Eroglu Z, Verschraegen C, Thapa R, et al. *A Randomized Phase II Trial of Combined Nivolumab and Ipilimumab with or without Stereotactic Body Radiation Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma*. The Lancet. 2022;400(10357):1008–19.
59. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbe C, et al. *Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial*. J Clin Oncol. 2020;38(22):2476–87.
60. G-BA. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status (metastasiertes Merkelzellkarzinom))*. 2020.
61. COMP. *Orphan Maintenance Assessment Report - ZYNYZ (Retifanlimab) Treatment of Merkel cell carcinoma EU/3/22/2743*. 2024.
62. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Report: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)*. 2025.
63. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. *NCCN Guidelines® Insights: Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2024*. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(1d):e240002.
64. Incyte Biosciences Germany GmbH. *2.5 Clinical Overview (MCC)*. 2023.
65. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden*. 2009.

66. Orphanet. *Karzinom, kutanes neuroendokrines (Version 1.1.10) [Aktualisiert am: 2025-04-09]*. Abgerufen am <https://www.orpha.net/de/disease/detail/79140#menu>.
67. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 936 Avelumab (metastasiertes Merkelzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2020.
68. Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avelumab (Bavencio®) - Metastasiertes Merkelzellkarzinom: Patienten ohne Vorbehandlung - Modul 3A*. 2017.
69. Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Avelumab (Bavencio®) - Metastasiertes Merkelzellkarzinom: Patienten mit Vorbehandlung - Modul 3B*. 2017.
70. DESTATIS. *Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024*. 2025.
71. RKI. *Inzidenz und Prävalenz des Merkelzellkarzinoms in Deutschland*. Abgerufen am <https://edoc.rki.de/handle/176904/10356#>.
72. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz der Zielpopulation von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet Merkelzellkarzinom*. 2025.
73. Fitzgerald TLD, S.; Kachare, S.D.; Vohra, N.A.; Wong, J.H.; Zervos, E.E. *Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States*. 2015.
74. Harms KH, M.; Nghiem, P.; Sober, A.J.; Johnson, T.M.; Bichakjian, C.K.; Wong, S.L. *Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System*. 2016.
75. Gonzalez MB-A, M.; Portmann-Baracco, A.; Castillo-Flores, S.; Pretell-Mazzini, J. *Treatment and survival outcomes in metastatic Merkel cell carcinoma: Analysis of 2010 patients from the SEER database*. 2022.
76. Uitentuis SEL, M.; van Akkooi, A.; Bekkenk, M. *Treatment and survival of Merkel cell carcinoma since 1993: A populationbased cohort study in The Netherlands*. 2019.
77. Müller T. *Das Merkelzell-Karzinom: Eine Rezidivanalyse*. 2015.
78. Pitale MS, R.; Husain, S. *An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma*. 1992.
79. IQVIA. *Merkel Cells Carcinoma Market Assessment*. 2024.
80. GKV-SV. *Zahlen und Grafiken*. Abgerufen am 25.04.2025. https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp.
81. Jacobs D, Huang H, Olin K, Weiss S, Kluger H, Judson BL, et al. *Assessment of Age, Period, and Birth Cohort Effects and Trends in Merkel Cell Carcinoma Incidence in the United States*. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):59–65.
82. DESTATIS. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Code: 12421-0001*. 2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.	28-tägiger Zyklus: i.v. Infusion an Tag 1 ^a	13 Zyklen	1 je Zyklus	13
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> a: Die Behandlung mit Retifanlimab ist laut der Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, die bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden und nur bei einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität abgebrochen werden sollte. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-5)					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 ist der Behandlungsmodus für Retifanlimab dargestellt. Da es sich bei Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Oprhan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V handelt, wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben (2). Dies gilt entsprechend für alle weiteren Abschnitte.

Retifanlimab (ZYNYZ®) wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist (1). Entsprechend der Fachinformation sollten 500 mg Retifanlimab alle vier Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht werden (1). Die Behandlung mit Retifanlimab sollte bis zu 2 Jahre fortgesetzt und nur bei einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität abgebrochen werden

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.	13	500 mg (eine Durchstechflasche à 500 mg Retifanlimab) ^a	1 Flasche à 500 mg pro Gabe = 6500 mg (1*500 mg*13)
a: Die Behandlung mit Retifanlimab ist laut der Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, die bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden und nur bei einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität abgebrochen werden sollte. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 2, 5)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-15 dargelegten Angaben zum Jahresverbrauch von Retifanlimab basieren auf den in der Fachinformation beschriebenen Informationen zur Dosierung (1). Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt.

Die detaillierten Berechnungen zum Verbrauch sind der der Kalkulation der Therapiekosten zugrundeliegenden Excel-Datei zu entnehmen (5).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Retifanlimab (ZYNYZ® 500 mg, 1 Flasche)	13.540,36 €	12.768,59 € 770,00 € ^a , 1,77 € ^b
Stand der Lauer-Taxe: 1. März 2026 a: Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V) b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 2, 5)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Kosten pro Packung für ZYNYZ® (Retifanlimab, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche á 20 ml enthält 500 mg Retifanlimab) entsprechen den Angaben in der Fachinformation und den Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2026) (1). Dargestellt sind die jeweiligen Apothekenverkaufspreise abzüglich der gemäß § 130, Abs. 1 SGB V gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Der Apothekenverkaufspreis für ZYNYZ® beträgt 13.540,36 €. Unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Rabattes für nicht Festbetrags-gebundene Arzneimittel von 7 % und des Apothekenabschlags von 1,77 €, ergeben sich für die GKV-Kosten von 12.768,59 € pro Packung ZYNYZ® (5).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x pro Behandlung pro Zyklus	13
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1x pro Behandlung pro Zyklus	13
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 5-7)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-16 dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation von Retifanlimab (ZYNYZ®), dem EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2026) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: November 2025) (1, 6, 7).

Es werden nur solche Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten der Zielpopulation erforderlich sind. Leistungen, die gegebenenfalls aufgrund von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung notwendig werden könnten, aber nicht alle Patienten betreffen werden, nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation fallen für die Behandlung mit Retifanlimab (ZYNYZ®) als zusätzlich notwendige Leistungen durch die GKV die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe und eine intravenöse Infusion von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100) an (1).

Die für die GKV zusätzlich notwendig werdenden Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Retifanlimab (ZYNYZ®) gemäß Fachinformation sowie die Berechnung der daraus resultierenden jährlichen Zusatzkosten pro Patient sind im Detail in der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten dargestellt (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,54 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 5-7)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-18 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Grundlage der Fachinformation von ZYNYZ[®], des EBM-Katalogs (Stand: 1. Quartal 2026) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. November 2025) aufgelistet (1, 6, 7).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.300,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	111,02 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 2, 5-7)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Retifanlimab (ZYNYZ®) Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.	165.991,67 €	111,02 €	1.300,00 €	167.402,69 €
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 2, 5)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

ZYNYZ® wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist (1).

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation ist Retifanlimab für Patienten kontraindiziert, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile aufweisen (1). Da keine Daten zu dem Anteil der Patienten, die hiervon betroffen sind, zur Verfügung stehen, kann das Ausmaß Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht quantifiziert werden.

Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass Kontraindikationen zu einer relevanten Beeinträchtigung der voraussichtlichen Versorgungsanteile führen werden.

Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Retifanlimab sollte von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden (1). Alle Ärzte, die Retifanlimab verschreiben, sollten mit der Patientenkarte vertraut sein und die Patienten darüber informieren, was zu tun ist, wenn sie ein Symptom einer immunbedingten Nebenwirkung feststellen. Die Behandlung mit Retifanlimab ist sowohl im stationären als auch ambulanten Versorgungsbereich zu erwarten.

Versorgungssituation in Deutschland

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird von der deutschen S2k-Leitlinie als Erstlinientherapie eine systemische Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren empfohlen (8). Dies deckt sich mit der Empfehlung internationaler Leitlinien und der Einschätzung von Klinikern (9, 10). Chemotherapie oder andere Therapieformen werden hingegen lediglich als Zweitlinientherapie oder für Patienten, die nicht für eine systemische Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren infrage kommen, empfohlen (siehe Abschnitt 3.2.2) (8, 10).

Für Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC (Stadium III), welches nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist, steht in Deutschland keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Daher hat sich die Therapien im OLU von PD-(L)1-Inhibitoren im Versorgungsalltag etabliert (8, 10).

Infolgedessen ist nach Zulassung von Retifanlimab davon auszugehen, dass die entsprechenden Versorgungsanteile der Therapien im OLU durch Retifanlimab gedeckt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass die genannten Faktoren lediglich zu einer geringfügigen Veränderung der erwarteten Versorgungsanteile führen werden. Aufgrund der derzeit verfügbaren Daten lässt sich das genaue Ausmaß dieses Einflusses jedoch nicht belastbar quantifizieren. Infolgedessen kann auch keine belastbare quantitative Aussage zur potenziellen Veränderung der jährlichen Therapiekosten getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in diesem Abschnitt dargestellten Angaben zu der Behandlungsdauer und dem Verbrauch von Retifanlimab wurden der aktuellen Fachinformation (Stand: März 2026) entnommen (1). Die für die GKV entstehenden Kosten wurden mithilfe der Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2026) unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Zusätzliche Kosten für notwendige GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. November 2025) und dem EBM (Stand: 1. Quartal 2026) entnommen (6, 7)

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Nicht zutreffend.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. EC. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 13.01.2023 über die Ausweisung des Arzneimittels "Retifanlimab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (MCC), EU/3/22/2743. 2023.
3. Incyte Biosciences Germany GmbH. Clinical Study Report: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201). 2025.
4. Incyte Biosciences Germany GmbH. Clinical Study Protocol (Version 8): A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201) 2023.

5. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Berechnung der Jahrestherapiekosten von Retifanlimab für die GKV im Anwendungsgebiet des MCC*. 2026.
6. GKV-SV. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 1. November 2025*. 2025.
7. KBV. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> Stand: 1. Quartal 2026. 2026.
8. Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, Eigentler T, Flaig MJ, Gambichler T, et al. *S2k-Leitlinie - Merkelzellkarzinom - Update 2022*. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(3):305–17.
9. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, Veness M, Blom A, Lebbe C, et al. *Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. ESMO Open. 2024;9(5):102977.
10. G-BA. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Avelumab (D-534)*. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Produktinformation) von Retifanlimab entnommen (1).

Anwendungsgebiete

Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)

ZYNYZ[®] wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC angewendet.

Merkelzell-Karzinom (MCC)

ZYNYZ[®] wird angewendet als Monotherapie zur Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)

Die empfohlene Dosis beträgt alle 4 Wochen 500 mg Retifanlimab, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten, in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen, gefolgt von 500 mg Retifanlimab als Monotherapie alle 4 Wochen in allen nachfolgenden Zyklen. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis zu 1 Jahr lang fortgesetzt werden.

Informationen zur Dosierung und Anwendung von Carboplatin und Paclitaxel, einschließlich der empfohlenen Patientenbehandlung, finden Sie in der jeweiligen SmPC.

Merkelzell-Karzinom (MCC)

Die empfohlene Dosis beträgt alle 4 Wochen 500 mg Retifanlimab, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Die Behandlung sollte bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden und nur bei einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität abgebrochen werden.

Dosisanpassungen

Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt. Die empfohlenen Dosisanpassungen zum Umgang mit immunbedingten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zurückgebildet haben.
	Grad 3 oder 4	Endgültig absetzen.
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 zurückgebildet haben.
	Grad 3, rezidivierend oder Grad 4	Endgültig absetzen.
Hepatitis ohne Tumorbefall der Leber ODER Erhöhtes Gesamtbilirubin	Grad 3 mit AST oder ALT größer als 3, aber nicht mehr als das 8-fache des ULN ODER TB steigt auf mehr als das 1,5- und bis zum 3-fachen des ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Grad 4 mit AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 8-fache des ULN ODER TB größer als das 3-fache des ULN	Endgültig absetzen.
Hepatitis mit Tumorbefall der Leber ODER Erhöhtes Gesamtbilirubin	Grad 3 mit AST oder ALT mehr als dem 5- und bis zum 10-fachen des ULN ODER TB größer als 1,5, aber nicht mehr als das 3-fache des ULN	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
		auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Grad 4 mit AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 10-fache des ULN ODER TB größer als das 3-fache des ULN	Endgültig absetzen.
Endokrinopathien • Nebenniereninsuffizienz • Hypothyreose • Hyperthyroidismus • Diabetes mellitus Typ 1 • Hyperglykämie • Hypophysitis	Nebenniereninsuffizienz Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind
	Nebenniereninsuffizienz, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Hypothyreose, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hyperthyroidismus, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Diabetes mellitus Typ 1, Grad 3 oder 4 (oder Hyperglykämie)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hypophysitis Grad 2 (asymptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Kann nach einer eingestellten Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden
	Hypophysitis Grad 2 (symptomatisch z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Kann nach Einstellung durch eine Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden, wenn dies

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
		angezeigt ist und die Steroide ausgeschlichen wurden.
	Hypophysitis Grad 3 oder 4 (symptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Kreatinin im Blut erhöht, Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Kreatinin im Blut erhöht Grad 3 oder 4	Endgültig absetzen. ^b
Nebenwirkungen der Haut	Grad 3 oder Verdacht auf SJS oder Verdacht auf TEN Anhaltend Grad 2 (≥ 2 Wochen)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Grad 4 oder bestätigte SJS oder bestätigte TEN	Endgültig absetzen.
Myokarditis	Bestätigt, Grad 2, 3 oder 4	Endgültig absetzen.
Andere immunbedingte Nebenwirkungen (einschließlich Myositis, Enzephalitis, demyelinisierende Neuropathie, Guillain-Barré-Syndrom, Sarkoidose, autoimmune hämolytische Anämie, Pankreatitis, Uveitis, diabetische Ketoazidose, Arthralgie)	Grad 3	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Grad 4	Endgültig absetzen.
Anhaltende immunbedingte Nebenwirkungen von Grad 2 oder 3 (außer Endokrinopathien)	Grad 2 oder 3 (≥ 12 Wochen nach der letzten Dosis) Rezidivierend Grad 3 oder 4 Rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Endgültig absetzen.
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1	Unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit verringern.
	Grad 2	Erstes Auftreten: Infusion unterbrechen und mit 50 % der ursprünglichen Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome innerhalb von 1 Stunde verschwinden.

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
		Spätere Vorkommnisse: Nach der empfohlenen Prophylaxe endgültig absetzen.
	Grad 3	Endgültig absetzen. Reagiert der Patient rasch auf eine symptomatische Behandlung und/oder auf eine kurze Unterbrechung der Infusion, muss Retifanlimab nicht endgültig abgesetzt werden
	Grad 4	Endgültig absetzen.
a: Einstufung der Toxizität gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 des National Cancer Institute (NCI). b: Endgültiges Absetzen nur dann, wenn Retifanlimab direkt an der Nierentoxizität beteiligt ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Patientenkarte

Alle Ärzte, die ZYNYZ[®] verschreiben, sollten mit der Patientenkarte vertraut sein und die Patienten darüber informieren, was zu tun ist, wenn sie ein Symptom einer immunbedingten Nebenwirkung feststellen. Die Patientenkarte wird jedem Patienten ausgehändigt, der mit Retifanlimab behandelt wird.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten ab 65 Jahren erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) und keine Daten für Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium vor, so dass keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC von Retifanlimab).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und keine Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor, so dass keine Dosierungsempfehlung gegeben werden kann (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC von Retifanlimab).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Retifanlimab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals und Merkelzell-Karzinom.

Art der Anwendung

ZYNYZ[®] ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss verdünnt und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden.

ZYNYZ[®] darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

ZYNYZ[®] darf nur über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen Leitungs- oder Aufsetzmembranfilter aus nicht-pyrogenem, Polyethersulfon mit geringer Proteinbindung, Polyvinylidenfluorid oder Celluloseacetat mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 5 µm oder mit einem Drahtgewebefilter mit einer Filterfeinheit von 15 µm als Leitungs- oder Aufsetzfilter verabreicht werden. Andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der SmPC von Retifanlimab.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Rückverfolgbarkeit**

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunbedingte Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt werden, können immunbedingte Nebenwirkungen auftreten, die schwer oder tödlich sein können. Die immunbedingten Nebenwirkungen können in jedem Organ oder Gewebe auftreten und mehr als ein Organsystem gleichzeitig betreffen. Auch wenn immunbedingte Nebenwirkungen in der Regel während der Behandlung auftreten, können die Symptome auch nach dem Absetzen der Behandlung auftreten. Wichtige, immunbedingte Nebenwirkungen, die in diesem Abschnitt aufgeführt sind, umfassen nicht alle möglichen immunbedingten Nebenwirkungen.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von immunbedingten Nebenwirkungen ist für die sichere Anwendung von Retifanlimab unerlässlich. Die Patienten sollten auf Symptome und Anzeichen von immunbedingten Nebenwirkungen überwacht werden. Die Blutwerte, einschließlich Leber- und Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen, sollten zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Bei Verdacht auf immunbedingte Nebenwirkungen sollte, zur Bestätigung der Ätiologie bzw. damit andere Ursachen ausgeschlossen werden können, eine angemessene Bewertung einschließlich der Konsultation eines Facharztes durchgeführt werden.

Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Retifanlimab ausgesetzt oder endgültig abgesetzt werden und Kortikosteroide (1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder

Äquivalent) oder ein anderes geeignetes Arzneimittel verabreicht werden. Nach einer Besserung auf Grad ≤ 1 sollte das Ausschleichen des Kortikosteroid eingeleitet und mindestens einen Monat lang fortgesetzt werden (siehe Tabelle 3-21).

Bei Patienten mit einer bestehenden Autoimmunerkrankung (autoimmune disease, AID) deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne bestehende AID erhöht sein kann. Darüber hinaus traten häufig Schübe der zugrunde liegenden AID auf, die jedoch meistens leicht und kontrollierbar waren. Allerdings liegen speziell zu Retifanlimab nur sehr wenige Daten vor.

Immunbedingte Pneumonitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Pneumonitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte durch radiologische Bildgebung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Patienten sollten durch Dosisanpassung bei der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-21).

Immunbedingte Kolitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und durch Dosisanpassung bei der Retifanlimab-Therapie und mit Antidiarrhoika sowie Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-21).

Immunbedingte Hepatitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hepatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf abnorme Lebertests überwacht werden, wenn dies aufgrund der klinischen Bewertung angezeigt ist, und durch Dosisanpassung der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-21). Bei Hepatitis Grad 1 sollte die Überwachung der Leberwerte auf zweimal pro Woche erhöht werden, bis die Leberwerte wieder den Ausgangswert erreichen.

Immunbedingte Endokrinopathien

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingten Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyroidismus, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und diabetische Ketoazidose berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf abnormale Schilddrüsenfunktion und auf Cortisol überwacht werden, wenn dies aufgrund von Symptomen und/oder sinkendem schilddrüsenstimulierendem Hormon angezeigt ist.

Hypothyreose und Hyperthyroidismus

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hypothyreose und Hyperthyroidismus (einschließlich Thyroiditis) berichtet. Immunbedingte Hypothyreose und Hyperthyroidismus (einschließlich Thyroiditis) sollten durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-21 behandelt werden.

Hypophysitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht und je nach klinischer Indikation durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden sowie Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Tabelle 3-21).

Nebenniereninsuffizienz

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht und je nach klinischer Indikation mit Kortikosteroiden und Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Tabelle 3-21).

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die mit PD-1-Hemmern behandelt wurden, wurden Fälle von immunbedingtem Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden, sofern dies aufgrund der klinischen Bewertung angezeigt ist, und mit oralen Antidiabetika oder Insulin und durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie behandelt werden (siehe Tabelle 3-21).

Immunbedingte Nephritis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Nephritis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht und durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC).

Immunbedingte Hautreaktionen

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingten Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen überwacht werden. Immunbedingte Hautreaktionen sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-21 behandelt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Retifanlimab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, der bei einer früheren Behandlung mit anderen Checkpoint-Inhibitoren eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung der Haut gezeigt hat.

Andere immunbedingte Nebenwirkungen

Fälle klinisch bedeutsamer, immunbedingter Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Retifanlimab behandelt wurden, berichtet, einschließlich: Uveitis, Arthritis, Myositis, demyelinisierender Polyneuropathie (z. B. Guillain-Barré-Syndrom), Pankreatitis, Myokarditis Cholangitis und Stomatitis (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von immunbedingten Nebenwirkungen überwacht und durch Änderungen bei der Retifanlimab-Therapie, wie in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben, behandelt werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Wie bei jedem therapeutischen Protein kann Retifanlimab infusionsbedingte Reaktionen hervorrufen, von denen einige schwer sein können. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwacht werden. Je nach Schwere der Reaktion und dem Ansprechen auf die Behandlung sollte die Behandlung mit Retifanlimab unterbrochen oder die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Behandlung endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der SmPC). Eine Prämedikation mit einem fiebersenkenden Mittel und/oder einem Antihistaminikum sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die in der Vergangenheit klinisch signifikante Reaktionen auf Infusionen mit therapeutischen Proteinen gezeigt haben (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

Hämatologie

Die gleichzeitige Anwendung von Retifanlimab mit Carboplatin und Paclitaxel erhöhte das Risiko und den Schweregrad einer Neutropenie.

Eine engmaschige hämatologische Überwachung wird empfohlen, und die Behandlungsrichtlinien für Neutropenie sollten eingehalten werden.

Transplantationsbedingte Nebenwirkungen

Abstoßung von transplantierten soliden Organen

Nach der Markteinführung von Patienten, die mit PD1-Inhibitoren behandelt wurden, wurden Fälle von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen berichtet. Die Behandlung mit Retifanlimab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern von Transplantaten solider Organe erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen einer Behandlung mit Retifanlimab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)

Bei Patienten, die vor oder nach einer Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) erhalten (haben), können tödliche und andere schwerwiegende Komplikationen auftreten. Zu den transplantationsbedingten Komplikationen gehört das hyperakute Graft-versus-Host-Syndrom

(GvHS), akutes GvHS, chronisches GvHS, hepatische Venenokklusionskrankheit nach Konditionierung mit reduzierter Intensität und febrile Syndrome (ohne identifizierte infektiöse Ursache), die einer Steroidbehandlung bedurften. Diese Komplikationen können trotz einer Interventionstherapie zwischen der PD-1/PD-L1-Blockade und der allogenen HSCT auftreten. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von transplantationsbedingten Komplikationen überwacht werden; es kann ein sofortiges Eingreifen erforderlich sein. Der Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-blockierenden Antikörper vor oder nach einer allogenen HSCT muss abgewogen werden.

Aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgendem Status wurden aus dem klinischen Programm ausgeschlossen: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Baseline Performance Score ≥ 2 ; symptomatische Metastasen des zentralen Nervensystems; vorherige Immuntherapie oder Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte; andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre in der Vorgeschichte; Organtransplantation; oder aktive Hepatitisinfektion. Patienten mit nicht eingestellter HIV-Infektion ($CD4^+$ -Zahl < 300 Zellen/ μ l, nachweisbare Viruslast oder nicht unter hochaktiver antiretroviraler Therapie) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Retifanlimab wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Da Retifanlimab durch Katabolismus aus dem Blutkreislauf ausgeschieden wird, sind keine metabolischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Retifanlimab, mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte wegen ihrer potenziellen Interferenz mit der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Retifanlimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Retifanlimab zur Behandlung immunbedingter Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der SmPC) eingesetzt werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Retifanlimab Objekt oder Verursacher von Arzneimittelwechselwirkungen ist, an denen Wirkstofftransporter oder CYP-Enzyme beteiligt sind.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und mindestens bis zu 4 Monate nach der letzten Dosis Retifanlimab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Retifanlimab bei Schwangeren vor. Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität an Tieren mit Retifanlimab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3 der SmPC). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs zu einem erhöhten Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus führen kann, was den Tod des Fötus zur Folge hat. Daher kann Retifanlimab aufgrund seines Wirkmechanismus den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Es ist bekannt, dass menschliche IgG4-Immunglobuline plazentagängig sind; daher kann Retifanlimab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von ZYNYZ[®] während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Retifanlimab bzw. Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Retifanlimab bzw. Metabolite beim Tier in die Milch übergehen.

Es ist bekannt, dass menschliche IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen werden, wobei die Konzentration bald auf niedrige Werte abfällt; daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Für diesen begrenzten Zeitraum muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Retifanlimab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Retifanlimab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Danach könnte Retifanlimab während der Stillzeit eingesetzt werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Retifanlimab auf die Fruchtbarkeit vor. Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren zur Bewertung der Auswirkungen von Retifanlimab auf die Fruchtbarkeit durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZYNYZ[®] hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wegen möglicher Nebenwirkungen wie Ermüdung/ Fatigue (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC) sollte den Patienten geraten werden, beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, bis sie sicher sind, dass Retifanlimab keine negativen Auswirkungen auf sie hat.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Retifanlimab traten immunbedingte Nebenwirkungen auf. Die meisten dieser Nebenwirkungen, einschließlich der schweren, klangen nach Einleitung einer angemessenen medizinischen Therapie oder nach Absetzen von Retifanlimab ab (siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Die Sicherheit von Retifanlimab als Monotherapie wurde bei 452 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen untersucht, die alle 4 Wochen die empfohlene Dosis von 500 mg erhielten, einschließlich 107 Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,4 Monate (Spanne 1 Tag - 27 Monate). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Ermüdung/ Fatigue (35,4 %), Ausschlag (18,8 %), Diarrhö (18,6 %), Anämie (16,2 %), Pruritus (15,9 %), Arthralgie (13,3 %), Obstipation (13,3 %), Übelkeit (13,3 %), Fieber (13,1 %) und Appetit vermindert (12,6 %). Bei 11,7 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf; bei den meisten schwerwiegenden Nebenwirkungen handelte es sich um immunbedingte Nebenwirkungen. Bei 8 % der Patienten wurde ZYNYZ[®] aufgrund von Nebenwirkungen endgültig abgesetzt; meistens handelte es sich um immunbedingte Ereignisse.

Die Sicherheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde bei 154 Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC untersucht. Die mediane Behandlungsdauer mit Retifanlimab betrug 7,4 Monate (Spanne 1 Tag - 14,6 Monate). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (70,1 %), Pruritus (24 %), Ausschlag (23,4 %), Lymphopenie (14,3 %), Hypothyreose (14,3 %) und Alanin-Aminotransferase erhöht (10,4 %). Bei 13,6 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf; die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren immunbedingte Nebenwirkungen. Bei 5,8 % der Patienten wurde die Behandlung mit ZYNYZ[®] aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abgebrochen; bei den meisten handelte es sich um immunbedingte Ereignisse.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in den gepoolten Daten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ZYNYZ als Monotherapie (n = 452) oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154) behandelt wurden, sind in Tabelle 3-22 aufgeführt.

Diese Reaktionen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt wurden

Systemorgan- klasse	Retifanlimab-Monotherapie (n = 452)		Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)	
	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3 - 4	Häufigkeit für alle Grade	Häufigkeit für Grad 3 - 4
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^a	Häufig Anämie ^a	Sehr häufig Lymphopenie ^b Neutropenie ^c	Sehr häufig Neutropenie ^c Häufig Lymphopenie ^b
Endokrine Erkrankungen	Häufig Hypothyreose Hyperthyreose Gelegentlich Nebennieren- insuffizienz Thyroiditis ^d Hypophysitis Diabetes mellitus Typ 1 ^e	Gelegentlich Nebennieren- insuffizienz Hypophysitis Diabetes mellitus Typ 1 ^e	Sehr häufig Hypothyreose Häufig Nebennierenin- suffizienz Hyperthyreose Hypophysitis Hyperglykämie Gelegentlich Immunthyreoiditis Nebennierenrinden- insuffizienz sekundär	Häufig Nebenniereninsuffizi- enz Gelegentlich Hypothyreose Hyperthyreose Nebennierenrinden- insuffizienz sekundär
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Appetit vermindert	Gelegentlich Appetit vermindert	Häufig Hyponatriämie	Häufig Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Parästhesie Gelegentlich Polyneuropathie ^f Radikulopathie Stimmband- lähmung	Gelegentlich Polyneuropathie ^f Radikulopathie	Sehr häufig Periphere sensorische Neuropathie Häufig Periphere motorische Neuropathie Periphere sensomotorische Neuropathie	Häufig Periphere sensomotorische Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich Uveitis ^g Keratitis	Gelegentlich Uveitis ^g		
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Gelegentlich		

	Retifanlimab-Monotherapie (n = 452)		Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)	
	Perikarditis Myokarditis	Myokarditis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig Pneumonitis ^h	Gelegentlich Pneumonitis ^h		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Diarrhö Übelkeit Obstipation Häufig Kolitis ⁱ Gelegentlich Pankreatitis	Gelegentlich Diarrhö Pankreatitis Kolitis ⁱ	Sehr häufig Kolitis ^j Häufig Stomatitis	Häufig Kolitis ^j
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig Hepatozelluläre Schädigung Hepatitis ^k Gelegentlich Hyperbilirubin-ämie Cholangitis	Gelegentlich Hepatitis ^k Hepatozelluläre Schädigung Cholangitis Hyperbilirubin-ämie	Häufig Hepatitis ^l Gelegentlich Immunvermittelte Cholangitis	Häufig Hepatitis ^l Gelegentlich Immunvermittelte Cholangitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig Ausschlag ^m Pruritus	Häufig Ausschlag ^m	Sehr häufig Pruritus Ausschlag ⁿ	Häufig Ausschlag ⁿ Gelegentlich Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig Arthralgie Gelegentlich Arthritis ^o Myositis Eosinophile Fasciitis Polymyalgia rheumatica	Gelegentlich Arthralgie Arthritis ^o Myositis Eosinophile Fasciitis	Häufig Arthritis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig Akute	Gelegentlich Akute		

	Retifanlimab-Monotherapie (n = 452)		Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)	
	Nierenschädigung Nierenversagen Gelegentlich Tubulo-interstitielle Nephritis	Nierenschädigung Tubulo-interstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Ermüdung (Fatigue) ^p Fieber	Häufig Ermüdung (Fatigue) ^p Gelegentlich Fieber	Sehr häufig Asthenie	Häufig Asthenie
Untersuchungen	Häufig Transaminasen erhöht ^q Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht Lipase erhöht Bilirubin im Blut erhöht Thyreotropin im Blut erhöht Gelegentlich Thyreotropin im Blut erniedrigt	Häufig Transaminasen erhöht ^q Gelegentlich Bilirubin im Blut erhöht Lipase erhöht Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht	Sehr häufig Alaninaminotransferase erhöht Häufig Aspartataminotransferase erhöht Lipase erhöht Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht	Häufig Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Lipase erhöht Gelegentlich Kreatinin im Blut erhöht Amylase erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^r	Gelegentlich Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^r	Häufig Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Gelegentlich Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
^a Einschließlich Anämie, Eisenmangelanämie, Anämie aufgrund einer malignen Erkrankung und Vitamin-B ₁₂ -Mangelanämie. ^b Einschließlich Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt. ^c Einschließlich Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt. ^d Einschließlich Thyroiditis und Immunthyreoiditis. ^e Einschließlich diabetischer Ketoazidose. ^f Einschließlich Polyneuropathie und demyelinisierender Polyneuropathie. ^g Einschließlich Uveitis und Iritis. ^h Einschließlich Pneumonitis, interstitieller Lungenerkrankung, organisierender Pneumonie und Lungeninfiltration. ⁱ Einschließlich Kolitis und immunvermittelter Enterokolitis. ^j Einschließlich Kolitis, immunvermittelter Enterokolitis und immunvermittelter Diarrhoe. ^k Einschließlich Hepatitis und Autoimmunhepatitis. ^l Einschließlich Hepatitis and immunvermittelter Hepatitis. ^m Einschließlich Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, erythematösem Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz,				

	Retifanlimab-Monotherapie (n = 452)	Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154)
	Dermatitis, Psoriasis, makulösem Ausschlag, Ausschlag papulös, lichenoider Keratose, Ausschlag pustulös, bullöse Dermatitis, palmar-plantarem Erythrodyseästhesie-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und toxischer Hautausschlag. ⁿ Einschließlich Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag makulo-papulös und Ausschlag mit Juckreiz. ^o Einschließlich Arthritis und Polyarthritis. ^p Einschließlich Asthenie und Ermüdung (Fatigue). ^q Einschließlich erhöhten Transaminasen, erhöhter Alanin-Aminotransferase und erhöhter Aspartat-Aminotransferase. ^r Einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die im Folgenden beschriebenen ausgewählten Nebenwirkungen basieren auf der Sicherheit von Retifanlimab als Monotherapie in einer gepoolten Sicherheitspopulation von 452 Patienten mit fortgeschrittenen soliden bösartigen Tumoren, einschließlich Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem MCC, sowie auf der Sicherheit von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei 154 Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC. Die Behandlungsrichtlinien für diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.2 der SmPC beschrieben.

Immunbedingte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)

Immunbedingte Pneumonitis

Eine immunbedingte Pneumonitis trat bei 3,1 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, einschließlich 1,3 % der Patienten mit Grad 2, 0,9 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 5. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Pneumonitis betrug 100 Tage (Spanne 43 - 673 Tage). Pneumonitis führte bei 0,2 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 71,4 % der Patienten mit Pneumonitis erhielten systemische Kortikosteroide. Die Pneumonitis klang bei 78,6 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 37 Tage betrug (Spanne 9 - 104 Tage).

Immunbedingte Kolitis

Eine immunbedingte Kolitis trat bei 2,7 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, einschließlich 1,1 % der Patienten mit Grad 2, 0,4 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 165,5 Tage (Spanne 11 - 749 Tage). Kolitis führte bei 0,9 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 75 % der Patienten mit Kolitis erhielten systemische Kortikosteroide und 8,3 % ein anderes Immunsuppressivum (Infliximab). Bei 66,7 % der Patienten bildete sich die Kolitis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 83,5 Tage betrug (Spanne 15 - 675 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 10,4 % der Patienten eine immunbedingte Kolitis auf, davon bei 3,2 % der Patienten mit Grad 2, bei 2,6 % der Patienten mit Grad 3 und bei 0,6 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Kolitis betrug 83,5 Tage (Spanne

3 - 271 Tage). Die Kolitis führte bei 1,3 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 93,8 % der Patienten mit Kolitis erhielten systemische Kortikosteroide und 6,3 % ein anderes Immunsuppressivum (Infliximab). Bei 93,8 % der Patienten bildete sich die Kolitis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 27 Tage betrug (Spanne 1 - 102 Tage).

Immunbedingte Nephritis

Eine immunbedingte Nephritis trat bei 2 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, darunter 0,4 % Patienten mit Grad 2, 1,1 % Patienten mit Grad 3 und 0,4 % Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nephritis betrug 176 Tage (Spanne 15 - 515 Tage). Nephritis führte bei 1,1 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 66,7 % der Patienten mit Nephritis erhielten systemische Kortikosteroide. Bei 44,4 % der Patienten bildete sich die Nephritis zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 22,5 Tage betrug (Spanne 9 - 136 Tage).

Immunbedingte Endokrinopathien

Eine Hypothyreose trat bei 10,2 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, darunter 4,9 % der Patienten mit Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypothyreose betrug 88 Tage (Spanne von 1 bis 505 Tagen). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Bei 32,6 % der Patienten bildete sich die Hypothyreose zurück, wobei die mediane Zeitspanne bis zur Rückbildung 56 Tage betrug (Spanne 2 - 224 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 14,3 % der Patienten eine Hypothyreose auf, davon bei 9,1 % der Patienten mit Grad 2 und bei 0,6 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hypothyreose betrug 138,5 Tage (Spanne 55 - 390 Tage). Die Hypothyreose führte bei 1 Patient zum Absetzen von Retifanlimab. Bei 27,3 % der Patienten klang die Hypothyreose ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 114 Tage (Spanne 57 - 212 Tage) betrug.

Hyperthyreoses trat bei 5,8 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, darunter 2,7 % der Patienten mit Grad 2. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 55,5 Tage (Spanne 8 - 575 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Der Hyperthyroidismus bildete sich bei 61,5 % der Patienten zurück, wobei die mediane Zeit bis zur Rückbildung 74 Tage betrug (Spanne 15 - 295 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 8,4 % der Patienten eine Hyperthyreose auf, davon bei 3,2 % der Patienten mit Grad 2 und bei 0,6 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hyperthyreose betrug 82 Tage (Spanne 8 - 278 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Die Hyperthyreose bildete sich bei 76,9 % der Patienten zurück, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 29 Tage (Spanne 8 - 130 Tage) betrug.

Eine Hypophysitis trat bei 0,7 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, davon bei 0,4 % der Patienten mit Grad 2 und 0,2 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 308 Tage (Spanne 266 - 377 Tage). Eine

Hypophysitis führte bei 0,2 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. Die Hypophysitis klang bei 33,3 % der Patienten nach 6 Tagen ab.

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 2 Patienten (1,3 %, beide Grad 2) eine Hypophysitis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hypophysitis betrug 192 Tage (Spanne 90 - 294 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Bei einem der beiden Patienten klang die Hypophysitis nach 8 Tagen ab.

Eine Nebenniereninsuffizienz trat bei 0,9 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, darunter 0,4 % Patienten mit Grad 2 und 0,4 % Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenniereninsuffizienz betrug 220,5 Tage (Spanne 146 - 275 Tage). Keines der Ereignisse führte zum Absetzen von Retifanlimab. Die Nebenniereninsuffizienz besserte sich bei 25 % der Patienten, wobei die Zeit bis zur Besserung 12 Tage betrug.

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 5,8 % der Patienten eine Nebenniereninsuffizienz auf, davon bei 1,9 % der Patienten mit Grad 2 und bei 1,9 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenniereninsuffizienz betrug 197 Tage (Spanne 63–302 Tage). Ein Ereignis führte zum Absetzen von Retifanlimab. Die Nebenniereninsuffizienz besserte sich bei 44,4 % der Patienten, wobei die Zeit bis zum Abklingen 13,5 Tage betrug.

Diabetes mellitus Typ 1 in Form einer diabetischen Ketoazidose (Grad 3) trat bei 0,2 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf. Die Zeit bis zum Auftreten einer diabetischen Ketoazidose betrug 284 Tage. Das Ereignis führte nicht zum Absetzen von Retifanlimab und verschwand innerhalb von 6 Tagen.

Immunbedingte Hepatitis

Eine immunbedingte Hepatitis trat bei 3,5 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, davon 0,9 % der Patienten mit Grad 2, 2,4 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 70,5 Tage (Spanne 8 - 580 Tage). Hepatitis führte bei 1,5 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 81,3 % der Patienten mit Hepatitis erhielten systemische Kortikosteroide und 6,3 % ein anderes Immunsuppressivum (Mycophenolatmofetil). Die Hepatitis klang bei 56,3 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 22 Tage betrug (Spanne 6 - 104 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, trat bei 2 Patienten (1,3 %, beide Grad 3) eine immunbedingte Hepatitis auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Hepatitis betrug 195,5 Tage (Spanne 140 - 251 Tage). Bei einem Patienten führte die Hepatitis zum Absetzen von Retifanlimab. Beide Patienten mit Hepatitis erhielten systemische Kortikosteroide und ein weiteres Immunsuppressivum (Mycophenolatmofetil). Die Hepatitis klang bei beiden Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 58,5 Tage (Spanne 57 - 60 Tage) betrug.

Immunbedingte Hautreaktionen

Immunbedingte Hautreaktionen traten bei 9,5 % der mit Retifanlimab als Monotherapie behandelten Patienten auf, davon 8 % der Patienten mit Grad 2, 1,1 % der Patienten mit Grad 3 und 0,2 % der Patienten mit Grad 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen betrug 86 Tage (Spanne 2 - 589 Tage). Hautreaktionen führten bei 0,7 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab. 32,6 % der Patienten mit Hautreaktionen erhielten systemische Kortikosteroide. Die Hautreaktionen klangen bei 72,1 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 37 Tage betrug (Spanne 3 - 470 Tage).

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, traten bei 11,7 % der Patienten immunbedingte Hautreaktionen auf, davon 9,7 % der Patienten mit Grad 2 und 1,9 % der Patienten mit Grad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautreaktionen betrug 46,5 Tage (Spanne 2 - 443 Tage). Bei 2 Patienten führten die Hautreaktionen zum Absetzen von Retifanlimab. 33,3 % der Patienten mit Hautreaktionen erhielten systemische Kortikosteroide. Die Hautreaktionen klangen bei 72,2 % der Patienten ab, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen 22 Tage betrug (Spanne 5 - 385 Tage).

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen traten bei 6,2 % der Patienten, die mit Retifanlimab als Monotherapie behandelt wurden, auf; darunter 2,2 % der Patienten mit Grad 2 und 0,4 % der Patienten mit Grad 3. Infusionsbedingte Reaktionen führten bei 0,4 % der Patienten zum Absetzen von Retifanlimab.

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erhielten, traten bei 9,7 % der Patienten infusionsbedingte Reaktionen auf, davon bei 1,9 % der Patienten mit Grad 3. Keine der infusionsbedingten Reaktionen führte zum Absetzen von Retifanlimab.

Laborwertabweichungen

Bei Patienten mit SCAC, die Retifanlimab in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, war der Anteil der Patienten, bei denen eine Verschiebung vom Ausgangswert zu einer Laborwertabweichung von Grad 3 oder 4 bei > 3 % der Patienten auftrat, bei 42,8 % für erniedrigte Lymphozyten, 52 % für erniedrigte Neutrophile, 4,5 % für Lipase, 3,9 % für Alanin-Aminotransferase und 3,9 % für Aspartat-Aminotransferase.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung muss eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (1).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von ZYNYZ® im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt auf die Minimierung des Risikos immunbedingter Nebenwirkungen sowie die Optimierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von ZYNYZ® ab. Mit diesem Instrument soll sichergestellt werden, dass der Patient jederzeit über die Behandlung mit ZYNYZ® und die damit verbundenen erheblichen Risiken von immunbedingten Nebenwirkungen informiert ist und diese Informationen gegebenenfalls an das zuständige medizinische Fachpersonal weitergegeben werden. Die Informationen auf der Patientenkarte konzentrieren sich auf die Anzeichen und Symptome immunbedingter Nebenwirkungen und auf die besten Maßnahmen, die der Patient und das zuständige medizinische Personal ergreifen sollten.

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ZYNYZ® vermarktet wird, alle Angehörigen der Fachkreise, von denen erwartet wird, dass sie ZYNYZ® verschreiben, Zugang zu folgendem Aufklärungsmaterial haben bzw. mit diesem versorgt werden:

- Gebrauchsinformation
- Patientenkarte

Die **Patientenkarte** muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Ein Warnhinweis für Angehörige der Gesundheitsberufe, die den Patienten jederzeit, auch in Notfällen, behandeln, dass der Patient mit ZYNYZ[®] behandelt wird
- Dass die Behandlung mit ZYNYZ[®] das Risiko für immunbedingte Nebenwirkungen erhöhen kann
- Anzeichen oder Symptome des Sicherheitsproblems und wann ein Arzt aufgesucht werden sollte
- Kontaktdaten des Verschreibers von ZYNYZ[®]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation und dem Risk-Management-Plan entnommen (1, 2).

Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Bedeutsame Risiken von ZYNYZ[®], sind Risiken, die spezielle Risikomanagementaktivitäten zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Bedeutsame Risiken können als erkannt oder möglich betrachtet werden. Erkannte Risiken sind Bedenken, für die hinreichende Belege für eine Verknüpfung mit der Anwendung von ZYNYZ[®], vorliegen. Mögliche Risiken sind Bedenken, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels auf Grundlage der verfügbaren Daten möglich ist, dieser Zusammenhang aber bisher noch nicht erwiesen ist und weiter untersucht werden muss. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-23: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen	
Bedeutsame erkannte Risiken	Immunvermittelte unerwünschte Reaktionen Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen
Bedeutsame mögliche Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Daten zur Langzeitsicherheit

Zusammenfassung der bedeutsamen Risiken und fehlenden Informationen

Tabelle 3-24: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Bedeutsames erkanntes Risiko: Immunvermittelte unerwünschte Reaktionen	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Die Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (engl immune checkpoint inhibitors; ICI) ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, die mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen. Die Nebenwirkungen können mehrere Organe des Körpers betreffen und werden als immunvermittelte unerwünschte Ereignisse bezeichnet. Die ICI-Therapie kann in der Regel bei leichten immunvermittelten Nebenwirkungen unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden. Moderate bis schwere immunvermittelte Nebenwirkungen können jedoch mit einer schweren Beeinträchtigung der Organfunktion einhergehen, es wurden auch tödliche Verläufe berichtet. Diese Ereignisse erfordern eine frühzeitige Erkennung und angemessene Behandlung. Angesichts der Schwere und des Ausmaßes immunvermittelter unerwünschter Ereignisse gelten die klinischen Maßnahmen, die zur Minderung des Risikos immunvermittelter unerwünschter Ereignisse bei Patienten erforderlich sind, die mit PD-(L)1-Inhibitoren, einschließlich Retifanlimab, behandelt werden, sowie in Angleichung an andere PD-(L)1-Inhibitoren, als wichtiges identifiziertes Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Aktuelle retrospektive Studien sowie ein systematischer Review und Metaanalyse berichteten, dass eine Kombination aus ICIs und anderen Wirkstoffen, Behandlungslinien bei Beginn der ICI-Gabe, Zyklen der ICI-Verabreichung, BMI, abgeleitetes Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis, Serumalbuminspiegel, Vorgeschichte von Typ-1-Überempfindlichkeitsreaktionen, C-reaktives Protein und Raucherstatus mit dem Auftreten immunvermittelter unerwünschter Ereignisse in Verbindung stehen könnten. Einige Berichte deuten darauf hin, dass die Häufigkeit immunvermittelter unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen höher ist als bei Patienten ohne solche Erkrankungen. Der Zusammenhang zwischen vorbestehenden Autoimmunerkrankungen und der Entwicklung immunvermittelter unerwünschter Ereignisse ist jedoch nach wie vor umstritten.

Bedeutsames erkanntes Risiko: Immunvermittelte unerwünschte Reaktionen	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2, 4 Rechtlicher Status <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Patientenkarte
Infusionsbedingte unerwünschte Reaktionen	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Infusionsbedingte Reaktionen sind häufige unerwünschte adverse Reaktionen bei monoklonalen Antikörpern. Die Symptome treten zeitnah nach der Verabreichung des Arzneimittels auf und können von symptomatischen Beschwerden bis hin zu tödlichen Ereignissen reichen. Angesichts der Schwere der infusionsbedingten Reaktionen werden die klinischen Maßnahmen zur Minderung des Risikos infusionsbedingter Reaktionen bei Patienten, die mit PD-(L)1-Inhibitoren, einschließlich Retifanlimab, behandelt werden, in Angleichung an andere PD-(L)1-Inhibitoren, als wichtiges identifiziertes Risiko angesehen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es sind keine spezifischen Risikofaktoren oder Risikogruppen bekannt. Alle Patienten sind potenziell einem Risiko für infusionsbedingte Reaktionen ausgesetzt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2, 4 Rechtlicher Status <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine

Tabelle 3-25: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

Fehlende Informationen: Daten zur Langzeitsicherheit	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Rechtlicher Status <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> Keine

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation und dem Risk-Management-Plan entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.

2. Incyte Biosciences Distribution B.V. *Risk Management Plan for ZYNYZ® (Retifanlimab): RMP version to be assessed as part of this application: v1.1; Date of final sign-off 18. December 2024. 2024.*

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	ZYNYZ® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss verdünnt und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. ZYNYZ® darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.	Ja
2	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	ZYNYZ® darf nur über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen Leitungs- oder Aufsetzmembranfilter aus nicht- pyrogenem, Polyethersulfon mit geringer Proteinbindung, Polyvinylidenfluorid oder Celluloseacetat mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 5 µm oder mit einem Drahtgewebefilter mit einer Filterfeinheit von 15 µm als Leitungs- oder Aufsetzfilter verabreicht werden. Andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden.	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: März 2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM (Stand: 1. Quartal 2026) abgebildet (2).

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand: 1. Quartal 2026 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte

Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> Stand: 1. Quartal 2026. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Der Anteil von deutschen Prüfungsteilnehmern in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel lag unterhalb von 5 %. Darum wird auf eine detaillierte Darstellung der Nationalität der Prüfungsteilnehmern in den jeweiligen Studien verzichtet.								
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.