

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Retifanlimab

**Anwendungsgebiet: Merkelzellkarzinom, metastasiert oder
rezidiert, Monotherapie, Erstlinie**

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	8
2.3 Endpunkte	12
2.3.1 Mortalität.....	12
2.3.2 Morbidität.....	13
2.3.3 Sicherheit	14
2.3.4 Erhebungszeitpunkte	16
2.4 Statistische Methoden.....	17
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	17
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	18
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	18
3.2 Mortalität	21
3.3 Morbidität	22
3.4 Lebensqualität.....	22
3.5 Sicherheit	23
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	25
4.1 Design und Methodik der Studie.....	25
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	26
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	27
4.4 Mortalität	27
4.5 Morbidität	27
4.6 Lebensqualität.....	27
4.7 Sicherheit	27
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	30
Referenzen	31
Anhang	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie POD1UM-201.....	8
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie POD1UM-201.....	10
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie POD1UM-201.....	11
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie POD1UM-201.....	12
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie POD1UM-201	16
Tabelle 7:	Allgemeine Angaben; Studie POD1UM-201 (Datenschnitt: 01.07.2024).....	18
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024).....	19
Tabelle 9:	Folgetherapien; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024).....	21
Tabelle 10:	Gesamtüberleben; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024).....	21
Tabelle 11:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase, Studie POD1UM-201; modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)	23
Tabelle 12:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Personen; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024).....	23
Tabelle 13:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)	24
Tabelle 14:	SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024).....	24
Tabelle 15:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POD1UM-201	30
Tabelle 16:	Gesamtansprechen; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024).....	32

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CR	Complete Response
CT	Computertomogramm
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	elektronische Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FAS	Full Analysis Set
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICR	Independent Central Radiographic Review
KI	Konfidenzintervall
MCC	Merkelzell-Karzinom (Merkel Cell Carcinoma)
MRT	Magnetresonanztomogramm
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Retifanlimab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Retifanlimab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Retifanlimab in seiner Sitzung am 23. Juni 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. April 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der modifizierten Sicherheitspopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Retifanlimab (ZYNYZ®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [3]:

Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 500 mg Retifanlimab Monotherapie alle 4 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Die Behandlung konnte bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden und sollte nur bei Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden [3].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
POD1UM-201 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen basiert.

Zur Nutzenbewertung für Retifanlimab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Retifanlimab [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie POD1UM-201 [5, 6, 7]
- Fachinformation zu Retifanlimab [3]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie POD1UM-201. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie POD1UM-201

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Einarmlige, unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist. Studienphasen • Screening: 28 Tage. • Behandlung: Bis zu 2 Jahre (nach mind. 6 Monaten Behandlung und bestätigter CR durfte die Behandlung nach ärztlicher Einschätzung beendet werden). • Safety-Follow-up-Zeitraum: 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer Folgetherapie. • Überlebens-Follow-up: Mindestens 3 Jahre ab Einschluss (Studienende).
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • ≥ 18 Jahre. • MCC-Diagnose mit Fernmetastasen oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC; nicht geeignet für eine kurative Operation oder Strahlentherapie. • ECOG-Performance-Status 0 bis 1. • Messbare Erkrankung nach RECIST. [1] Wesentliche Ausschlusskriterien • Vorherige systemische Behandlung des MCC, einschließlich Chemotherapie und PD-1/PD-L1-zielgerichtete Therapie. • Fortbestehen von $\geq$ Grad 2 toxischen Effekten vorheriger Therapien (abgesehen von nicht-transfusionsabhängiger Anämie sowie jeglicher Grad Alopezie) sowie Operationskomplikationen innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn. • Radiotherapie innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn oder Radiotherapie der Thorax-Region > 30 Gy innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn. • Vorliegen von ZNS-Metastasen oder karzinomatöser Meningitis. Ausnahme: Vorbehandelte Gehirnmastasen, die ≥ 28 Tage vor Behandlungsbeginn stabil sind, ohne Anzeichen von ZNS-Ödem und ohne Voraussetzung zur Steroidbehandlung innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn. • Jegliche andere bösartige Erkrankung innerhalb von 3 Jahren vor Behandlungsbeginn. Ausnahme: Geheiltes Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs, intraepitheliales Prostatakarzinom, Karzinom in Situ der Zervix oder jegliche andere nicht-invasive oder indolente maligne Erkrankung mit > 1 Jahr krebsfrei nach kurativer Behandlung. • Moderat bis stark eingeschränkte Funktion von Leber oder Nieren (ALT, AST, Bilirubin, Kreatinin-Clearance). • Hämatologische Werte / Gerinnungsfaktoren, die auf moderate bis schwere Funktionsstörungen hinweisen (Thrombozyten, Hämoglobin, ANC, INR/PT, aPTT) • Interstitielle Lungenerkrankung oder aktive, nicht infektiöse Pneumonitis. • Eingeschränkte Herzfunktion / Klinisch signifikante Herzerkrankung. • Aktive Autoimmunkrankheit mit nötiger systemischer Immunsuppression hinausgehend über physiologischer Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden.

Charakteristikum	Beschreibung
	• Chronische oder akute aktive Infektion mit nötiger systemischer Antibiose, Antimykose oder antiviraler Therapie. • Aktive Hepatitis A, B, C. • Vorgeschichte von Organtransplantation, einschließlich allogener SZT. • HIV-positiv, außer folgende Kriterien sind erfüllt: 1. CD4+ $\geq$ 300 μl. 2. Keine feststellbare virale Belastung. 3. Einnahme von hoch-effektiver antiretroviraler Therapie.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 140 Eingeschlossen: N = 107 Chemo-refraktär ¹⁾ : N = 6 Chemo-naiv: N = 101
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 34 Studienzentren in 11 Ländern (Italien, Frankreich, USA, Polen, Kanada, Schweiz, Ungarn, Tschechien, Deutschland, Spanien und Vereinigtes Königreich). Studienzeitraum • Erste Person, erste Dosis: 25.02.2019 • Abschluss letzte Person: 27.06.2024 Datenschnitte Finaler Datenschnitt: 01.07.2024
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) ²⁾ Sekundäre Endpunkte • Ansprehdauer (DOR)²⁾ • Disease Control Rate (DCR) • Progressionsfreies Überleben (PFS)²⁾ • Gesamtüberleben (OS) • Unerwünschte Ereignisse • Pharmakokinetik von Retifanlimab Explorative Endpunkte • Ansprechen gemäß iRECIST [8] • Immunogenität von Retifanlimab • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-VAS, FACT-M) • Effektivität von Retifanlimab in der Gesamtpopulation, einschließlich Chemo-refraktär (ORR, DOR, DCR, PFS, OS)

¹⁾ Zum Start der Studie konnten auch Personen eingeschlossen werden, die bereits mit einer systemischen Therapie gegen MCC behandelt wurden. Erst mit Protokollversion 5 wurden die Ausschlusskriterien insofern ergänzt, dass Personen mit einer systemischen Vorbehandlung des MCC nicht mehr in die Studie POD1UM-201 eingeschlossen werden konnten. Bis zu diesem Zeitpunkt waren bereits 6 Personen mit systemischer Vorbehandlung des MCC in die Studie eingeschlossen. Da diese nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, wird in der Folge ausschließen die therapienaive Population bestehend aus 101 Personen berücksichtigt.

²⁾ Anhand RECIST v1.1, beurteilt durch das ICR.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat- Aminotransferase; CR: Complete Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; ICR: Independent Central Radiographic Review; iRECIST: immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; MCC: Merkelzell-Karzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SZT: Stammzelltransplantation; ZNS: Zentralnervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 07.06.2018 vorgenommen; 5 davon nach Einschluss der ersten Studienperson am 25.05.2019. Die wichtigsten Änderungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Anzahl der bis zur jeweiligen Version eingeschlossenen Personen ist aus den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie POD1UM-201

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4 vom 16.08.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Einschluss von Teilnehmenden mit rezidivem, lokal fortgeschrittenem MCC. • Anpassung der Definition von FAS, sodass alle Teilnehmenden, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst sind. • Aufnahme von Probiotika zu den nicht erlaubten Begleitmedikationen-
Version 5 vom 09.04.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die bereits mit einer systemischen Therapie gegen MCC behandelt wurden. • Erlauben von Therapieunterbrechung > 12 Wochen aus logistischen Gründen (z. B. COVID-19), in Absprache mit medizinischer Aufsicht.
Version 6 vom 22.10.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	• Anpassung der Fallzahl auf 100 Chemo-naïve Patientinnen und Patienten. • Klarstellung der Studiendauer auf mind. 6 Monate nach bestätigter CR oder bis alle Teilnehmenden mind. 2 Jahre OS-Beobachtungszeit vorweisen.
Version 7 vom 16.12.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Keine relevanten Änderungen.
Version 8 vom 18.05.2023 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Anpassung der Beobachtungszeit auf mind. 3 Jahre ab Einschluss für OS.

Abkürzungen: CR: Complete Response; FAS: Full Analysis Set; k. A.: Keine Angaben; MCC: Merkelzell-Karzinom; OS: Gesamtüberleben.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie POD1UM-201

Intervention
Retifanlimab <u>Darreichungsform</u> intravenös <u>Dosierung und Dosierschema</u> • 500 mg Q4W (Tag 1 eines jeden 4-wöchigen Behandlungszyklus). • Bis zu 2 Jahre; nach mind. 6 Monaten Behandlung und bestätigter CR durfte die Behandlung nach ärztlicher Einschätzung beendet werden. <u>Dosisunterbrechungen und -anpassung</u> • Dosisanpassungen sind nicht zulässig. • Dosisunterbrechungen von bis zu 12 Wochen aufgrund präspezifizierter UE sind erlaubt. Bei längeren Dosisunterbrechungen sollte die Behandlung beendet werden. • Im Zuge der COVID-19-Pandemie wurden Dosisunterbrechungen von > 12 Wochen aus logistischen Gründen ermöglicht. <u>Dauerhafter Abbruch der Studienmedikation bei</u> • Krankheitsprogress¹⁾. • Inakzeptabler Toxizität. • Rückzug der Einverständniserklärung. • Prüfpersonal schätzt weitere Teilnahme als gesundheitsgefährdend ein. • Schwangerschaft. • Beendigung der Studie durch Gesundheitsbehörde / Sponsor.
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Jegliche andere Krebsmedikamente. • Immunsuppression, die über eine physiologische Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden hinausgeht; Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden > 10 mg Prednison (oder Äquivalent) pro Tag (Ausnahme: Behandlung von UE). • Lebendimpfstoffe. • Probiotika. Erlaubte Begleitmedikation • Antiretrovirale Therapie bei HIV-Positivität. • Wachstumsfaktoren. • Bisphosphonate. • Antikoagulantien. • Medikamente zur Transfusionsunterstützung.

¹⁾ Die Feststellung eines Krankheitsprogress erfolgt anhand iRECIST. Falls es den Verdacht auf einen Progress gibt, darf die Behandlung bis zur Bestätigung fortgeführt werden. Bei einer Bestätigung wird der Progress rückwirkend ab dem ersten Verdacht datiert.

Abkürzungen: CR: Complete Response; iRECIST: immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Q4W: alle 4 Wochen; UE: Unerwünschte Ereignisse

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie POD1UM-201

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Objektive Ansprechrates	Morbidität	Nein ¹⁾	Nein ²⁾
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja ³⁾	Nein ⁴⁾
FACT-M	Lebensqualität	Ergänzend ³⁾	Nein ⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Die Ergebnisse des primären Endpunkts werden im Anhang dargestellt.

³⁾ Der pU hat die Ergebnisse aufgrund der geringen Rücklaufquote im Anhang zu Modul 4 dargestellt.

⁴⁾ Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 % ab erster Post-Baseline-Erhebung) werden die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Auf eine weitere Beschreibung wird verzichtet.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Die Nachverfolgung sollte über mindestens 3 Jahre ab Einschluss erfolgen und endete mit dem Tod, dem Widerruf der Einwilligung, „Lost to Follow-up“ oder dem Studienende, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Für Patientinnen und Patienten in der Überlebens-Follow-up-Phase wurden alle 12 Wochen ($\pm$ 14 Tage) Daten zum Gesamtüberleben über das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) erfasst. Personen, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse noch am Leben waren, werden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Kontakts zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide angesehen.

2.3.2 Morbidität

Objektive Ansprechrates

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Da es sich um den primären Endpunkt der pivotalen Studie handelt, wird er aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die objektive Ansprechrates wurde definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten, die ein objektives Ansprechen – „Complete Response“ (CR) oder „Partial Response“ – gemäß „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST; Version 1.1 [1]) bei jeglicher Visite Post-Baseline vor der ersten Progression oder einer Folgetherapie zeigten, beurteilt durch ein „Independent Central Radiographic Review“ (ICR). Als bildgebendes Verfahren sollte primär ein CT verwendet werden. Alternativ konnte ein MRT durchgeführt werden, solange das gleiche Verfahren für alle Visiten angewandt wurde. Wenn eine mehrmalige nachfolgende Erhebung des Endpunkts nicht möglich war, wurde die Person als Non-Responder definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ wird nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, welche die Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität begründen. Die Beurteilung beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und berücksichtigt keine von Betroffenen wahrnehmbare Symptomatik.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Progressionsfreies Überleben wurde definiert als der Zeitraum von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST (beurteilt durch das ICR) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Als bildgebendes Verfahren sollte primär ein CT verwendet werden. Alternativ konnte ein MRT durchgeführt werden, solange das gleiche Verfahren für alle Visiten verwendet wurde.

Personen ohne dokumentiertes Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbeurteilung oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Zensierung der Patientinnen und Patienten, die vor einer Progression eine Antitumorthérapie begannen, entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der in dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet ist. Gesamtüberleben wird als patientenrelevant bewertet. Die Komponente „Krankheitsprogression“ basiert auf der Beurteilung radiologischer Befunde durch medizinisches Fachpersonal gemäß RECIST. Es besteht kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patientinnen und Patienten. Krankheitsprogression ist in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant beurteilt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

„Unerwünschte Ereignisse“ (UE) waren definiert als jedes nachteilige medizinische Ereignis im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang bestand oder nicht. Dabei kann ein UE jegliches unerwünschte oder unbeabsichtigte Ereignis sein, einschließlich abnormaler Laborbefunde, Symptome und Krankheiten (neu oder verschlechtert). Die Erhebung erfolgte ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst auftrat. An jedem Infusionstermin sowie den Visiten zum Studienende und dem Sicherheits-Follow-up (28 Tage nach letzter Dosis) wurden die Teilnehmenden bezüglich UE vom medizinischen Personal untersucht. Zwischen den Visiten sollten die Patientinnen und Patienten jederzeit weitere UE melden. Für die 90 Tage Nachbeobachtungszeit wurden keine weiteren Visiten zur formellen Erhebung möglicher UE angegeben. Alle UE wurden im eCRF aufgezeichnet und von einem unabhängigen „Data Monitoring Committee“ geprüft und überwacht.

Alle klinisch bedeutsamen abnormalen Laborbefunde oder sonstigen abnormalen Sicherheitsbewertungen, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, sollten nicht als UE klassifiziert werden, es sei denn, sie werden vom Prüfpersonal als behandlungsassoziiert eingestuft oder sind schwerwiegender, als es angesichts des Zustands der Person zu erwarten wäre.

Für die Auswertung wurden alle „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) berücksichtigt, definiert als jegliches Auftreten oder Verschlimmern eines UE, nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst auftritt.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jegliches UE, das

- tödlich ist;
- lebensbedrohlich ist;
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert;
- zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Invalidität führt;
- eine angeborene Anomalie / einen Geburtsfehler darstellt;

- zwar nicht zum Tod führt, nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder keine Krankenhausbehandlung erfordert, aber dennoch als schwerwiegend angesehen wird, wenn es nach angemessener medizinischer Beurteilung die Patientin / den Patienten gefährden kann und möglicherweise medizinische oder chirurgische Maßnahmen erfordert, um eines der in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Alle SUE sollen bis zur Auflösung, Stabilisierung oder „Lost to Follow-up“ nachverfolgt werden oder bis das Ereignis anderweitig erklärt werden kann.

Die Kodierung der UE und SUE erfolgte nach „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 23.1. Der Schweregrad wurde anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, beurteilt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Die Erhebung sollte bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen, mit einer Visite nach 28 Tagen. Abgesehen davon ist in der Nachbeobachtungszeit keine weitere Visite zur Erhebung der UE vorgesehen. Falls die Meldung lediglich in Eigeninitiative erfolgen sollte, kam es in diesem Zeitraum möglicherweise zu einer Untererfassung. Ereignisse, die mit der Grunderkrankung oder einer Progression der Tumorerkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als UE gewertet werden. Eine Auflistung dieser Ereignisse wurde vom pU nicht vorgelegt. Daher ist unklar, welche Ereignisse konkret der Grunderkrankung zugeordnet wurden und ob hierfür ein standardisiertes Vorgehen verwendet wurde oder ob die Zuordnung jeweils im Ermessen des Prüfpersonals erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Symptome der Grunderkrankung ausgeschlossen werden sollten, ohne dass diese näher definiert sind.

2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie POD1UM-201

Studienvisite Endpunkt	Screening	Behandlungsphase			EOT ¹⁾	Follow-up	
	28 Tage	Zyklus 1, Tag 1 (± 7 Tage)	≥ Zyklus 2, Tag 1 (± 7 Tage)	Alle 8 Wochen (± 7 Tage)		Safety Visite 28 Tage nach EOT	Survival Alle 12 Wochen (± 14 Tage)
Todesfälle		kontinuierlich					
Tumoransprechen / Bildgebende Verfahren ²⁾	x			x			x ³⁾
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾	kontinuierlich						

¹⁾ Wenn die EOT-Visite > 21 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgt, gilt sie gleichzeitig als 28-Tage-Follow-up-Visite, alle Erhebungen werden kombiniert.

²⁾ Endpunkt wird im Anhang dargestellt.

³⁾ Nur für Personen, deren Krankheitsstatus weiterverfolgt wird.

⁴⁾ UE sollen bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie verfolgt werden, je nachdem, was zuerst auftritt.

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; UE: Unerwünschte Ereignisse.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Methoden basieren auf dem finalen SAP vom 19.05.2021.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Die ersten 60 eingeschlossenen Personen, die im Zuge der Interimsanalyse ausgewertet wurden.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
- Modifizierte Sicherheitspopulation (Chemo-naiv): Alle Personen der Sicherheitspopulation, die nicht mit Chemotherapie vorbehandelt wurden; alle dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf diese Population.

Datenschnitte

- Datenschnitt 1: 21.01.2022; geplant nachdem mindestens 60 Chemotherapie-naive Personen mindestens 6 Monate hinsichtlich des Ansprechens nachbeobachtet wurden.
- Datenschnitt 2: 10.03.2023 (ungeplant).
- Datenschnitt 3: 01.07.2024 (final; letzte Studienvsiste am 27.06.2024).

Vom pU wurden Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom 01.07.2024 eingereicht. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Der vorliegende SAP bezieht sich noch auf die ersten 60 Teilnehmenden (FAS). Für die endgültige Studienpopulation (N = 101, nicht mit Chemotherapie vorbehandelt gemäß Anwendungsgebiet) wird lediglich angegeben, dass eine finale Analyse gemäß des FAS erfolgen kann. Die vorliegenden Analysen in der modifizierten Sicherheitspopulation wurden gemäß SAP für das FAS durchgeführt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden in der Regel nicht imputiert.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die geplanten Auswertungen sind nachvollziehbar.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie POD1UM-201 um eine Phase-II-Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Es wurden 140 Personen gescreent, von denen 31 nicht die Einschlusskriterien erfüllten und 2 ihre Einwilligung zurückzogen. Insgesamt wurden 107 Personen in die Studie eingeschlossen, davon waren 101 Chemo-naiv. Alle 107 eingeschlossenen Person haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (01.07.2024) war die Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen – 37 Patientinnen und Patienten haben die Behandlung über den gesamten vorhergesehenen Zeitraum erhalten, 64 haben sie vorzeitig abgebrochen.

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie POD1UM-201 (Datenschnitt: 01.07.2024)

Studie POD1UM-201 Allgemeine Angaben	Retifanlimab N = 101
Modifizierte Sicherheitspopulation, n (%)	101 (100)
<i>Studienteilnahme, n (%)</i>	
abgeschlossen	k. A.
vorzeitig abgebrochen	k. A.
<i>Behandlungsstatus, n (%)</i>	
abgeschlossen ¹⁾	37 (36,6)
laufend	0 (0)
vorzeitig abgebrochen	64 (63,4)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	64 (63,4)
Aufgrund von:	
UE	21 (20,8)
Krankheitsprogression	34 (33,7)
Entscheidung Ärztin/Arzt	4 (3,96)
Tod	3 (2,97)
Protokollverletzung	0 (0)
Entzug der Einverständniserklärung	2 (1,98)
Behandlungsdauer in Monaten, Median (min; max)	10,3 (0; 24,8)
Anzahl der Infusionen, Median (min; max)	12,0 (1; 28)
Beobachtungsdauer in Monaten, Median (min; max) ²⁾	35,7 (0,7; 60,4)

¹⁾ Personen, die über 2 Jahre behandelt wurden oder nach mind. 6 Monaten Behandlung eine bestätigte CR erreichten.

²⁾ Bezüglich Gesamtüberleben.

Abkürzungen: CR: Complete Response; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)

Studie POD1UM-201 Charakterisierung der Studienpopulation	Retifanlimab N = 101
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	71,1 (10,4) 71,0 (38; 90)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 ≥ 65	24 (23,8) 77 (76,2)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 75 ≥ 75	62 (61,4) 39 (38,6)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	68 (67,3) 33 (32,7)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch andere	78 (77,2) 1 (0,99) 22 (21,8)
<i>Region, n (%)</i> Europa Nordamerika	22 (21,8) 79 (78,2)
<i>Radio-Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i> ja nein	37 (36,6) 64 (63,4)
<i>Operative Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i> ja nein	69 (68,3) 32 (31,7)
Zeit seit Erstdiagnose in Monaten Median (min; max)	4,67 (0,2; 64)
<i>Zentral bestätigte MCC-Diagnose, n (%)</i> ja nein uneindeutig nicht bewertbar fehlend	92 (91,1) 1 (0,99) 3 (2,97) 1 (0,99) 4 (3,96)
<i>Stadium bei jetziger Diagnose, n (%)</i> Stage 3 Stage 4	10 (9,90) 91 (90,1)
<i>Lokalisation, n (%)¹⁾</i> Knochen Brust Leber Lunge Lymphknoten Pankreas Pleuraerguss Haut / Subkutanen Gewebe Andere	12 (11,9) 1 (0,99) 9 (8,91) 9 (8,91) 82 (81,2) 4 (3,96) 2 (1,98) 33 (32,7) 34 (33,7)

Studie POD1UM-201 Charakterisierung der Studienpopulation	Retifanlimab N = 101
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>	
0	74 (73,3)
1	27 (26,7)
<i>HIV-Infektion, n (%)</i>	
positiv	1 (0,99)
negativ	100 (99,0)
<i>Viszerale Metastasen²⁾, n (%)</i>	
ja	32 (31,7)
nein	69 (68,3)
<i>Leber-Metastasen, n (%)</i>	
ja	9 (8,91)
nein	92 (91,1)
<i>MCPyV-Status³⁾, n (%)</i>	
positiv	73 (72,3)
negativ	20 (19,8)
uneindeutig	3 (2,97)
nicht bewertbar	1 (0,99)
fehlend	4 (3,96)
<i>PD-L1-Expressionsstatus, n (%)</i>	
< 1 %	12 (11,9)
≥ 1 %	83 (82,2)
fehlend	6 (5,94)

¹⁾ Eine Person kann mehrere Lokalisationen haben.

²⁾ Das Vorliegen viszeraler Metastasen wurde anhand der Lage der Ziel- und Nicht-Zielläsionen bestimmt, die bei Studienbeginn mittels ICR identifiziert wurden. Patientinnen/Patienten galten als von viszerale Metastasen betroffen, wenn sie mindestens eine Läsion (Ziel- oder Nicht-Zielläsion) aufwiesen, deren anatomische Lage sich von Lymphknoten, Haut/Unterhaut, Weichteilgewebe oder Knochen unterschied.

³⁾ Nach Zentrallabor.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ICR: Independent Central Radiographic Review; MCC: Merkelzell-Karzinom; MCPyV: Merkelzell-Polyomavirus; MW: Mittelwert; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie POD1UM-201 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

*Tabelle 9: Folgetherapien; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 01.07.2024)*

Studie POD1UM-201 Folgetherapie bei ≥ 5 Personen	Retifanlimab N = 101
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	44 (43,6)
<i>Art der Folgetherapien, n (%)</i>	
Etoposid	18 (17,8)
Carboplatin	16 (15,8)
Avelumab	15 (14,9)
Pembrolizumab	8 (7,92)
Radiotherapie	5 (4,95)

3.2 Mortalität

Das Gesamtüberleben der modifizierten Sicherheitspopulation wird in Tabelle 10 und der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zum Datenschnitt am 01.07.2024 wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht.

*Tabelle 10: Gesamtüberleben; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 01.07.2024)*

Studie POD1UM-201 Gesamtüberleben	Retifanlimab N = 101
Beobachtungsdauer in Monaten, Median (min; max)	35,7 (0,7; 60,4)
<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	
Zensiert ¹⁾	62 (61,4)
Tod	39 (38,6)
Überlebensdauer in Monaten, Median [95%-KI] ²⁾	n. a. [45,24; n. a.]
12-Monate-Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ²⁾	0,79 [0,69; 0,86]
24-Monate-Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ²⁾	0,67 [0,57; 0,75]
36-Monate-Gesamtüberleben, Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] ²⁾	0,63 [0,52; 0,72]

¹⁾ Für das Gesamtüberleben wurden keine Zensierungsgründe beschrieben.

²⁾ Das mediane Gesamtüberleben wurde nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die KI wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar.

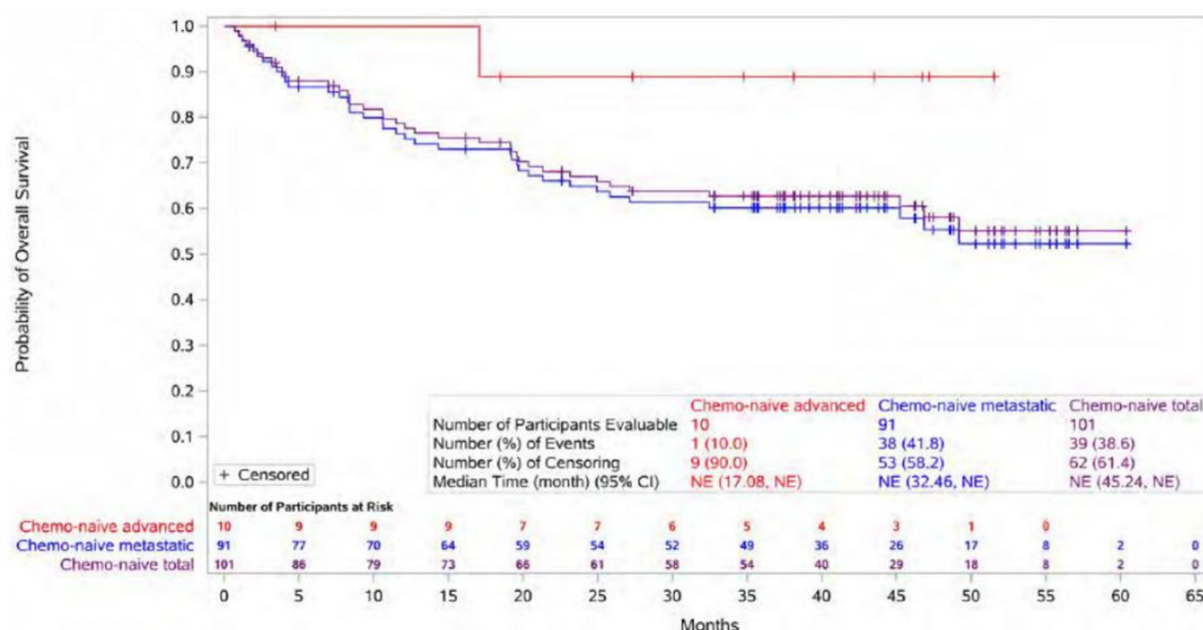


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation

3.3 Morbidität

Daten zu Morbiditätsendpunkten konnten aufgrund fehlender Patientenrelevanz oder geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ werden im Anhang berichtet.

3.4 Lebensqualität

Aufgrund zu geringer Rücklaufquoten liegen keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Lebensqualitätsendpunkten vor.

3.5 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer betrug 10,3 Monate. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist daher nicht auszuschließen, dass diese mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 11: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase, Studie POD1UM-201; modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)

Studie POD1UM-201 Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Retifanlimab N = 101 <i>n (%)</i>
UE (ergänzend dargestellt)	92 (91,1)
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	32 (31,7)
SUE	26 (25,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	21 (20,8)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder bei mindestens 10 Personen; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)

Studie POD1UM-201 UE MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Retifanlimab N = 101 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	14 (13,9)
Herzerkrankungen	10 (9,90)
Endokrine Erkrankungen	15 (14,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (44,6)
Obstipation	12 (11,9)
Diarrhö	19 (18,8)
Übelkeit	10 (9,90)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (48,5)
Asthenie	22 (21,8)
Fatigue	10 (9,90)
Fieber	11 (10,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (35,6)
COVID-19	14 (13,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (11,9)
Untersuchungen	34 (33,7)
Lipase erhöht	10 (9,90)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (22,8)

Studie POD1UM-201 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Retifanlimab N = 101 n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	42 (41,6)
Arthralgie	17 (16,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	13 (12,9)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (18,8)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (12,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (9,90)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (9,90)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	20 (19,8)
Husten	10 (9,90)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (46,5)
Pruritus	22 (21,8)
Gefäßerkrankungen	15 (14,9)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 13: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)

Studie POD1UM-201 Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Retifanlimab N = 101 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5,94)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 14: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 01.07.2024)

Studie POD1UM-201 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Retifanlimab N = 101 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (5,94)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (5,94)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Studie POD1UM-201, eine einarmige, unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist. Die Studie wurde an 34 Studienzentren in 11 Ländern Europas und Nordamerikas durchgeführt. Zunächst gab es eine Screening-Phase (28 Tage), worauf die Behandlungsphase (bis zu 2 Jahre) folgte. Alle Teilnehmenden sollten für mindestens 3 Jahre ab Einschluss bezüglich des Gesamtüberlebens beobachtet werden. Die Studie ist abgeschlossen; der finale Datenschnitt erfolgte am 01.07.2024.

Für die Nutzenbewertung wurde die zulassungskonforme Teilpopulation im Anwendungsgebiet herangezogen, bestehend aus 101 Chemotherapie-naiven Patientinnen und Patienten. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben lag bei 35,7 Monaten.

Der primäre Endpunkt war „Objektive Ansprechrates“ nach RECIST, festgestellt durch ein unabhängiges, zentrales Komitee. Sekundäre Endpunkte waren u. a. „Progressionsfreies Überleben“, „Gesamtüberleben“, „Unerwünschte Ereignisse“, „EQ-5D-VAS“ sowie „FACT-M“.

Insgesamt wurden 8 Änderungen am Originalprotokoll vom 07.06.2018 vorgenommen, 5 davon nach Einschluss der ersten Studienperson am 25.02.2019. Mit Version 4 wurden Teilnehmende mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC eingeschlossen, in Version 5 erfolgte der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhielten. Außerdem wurde die Beobachtungszeit mehrfach angepasst, zuletzt wurde sie in Protokollversion 8 auf mindestens 3 Jahre ab Einschluss für das Gesamtüberleben festgelegt.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist. Teilnehmende sollten einen ECOG-Performance-Status von 0 bis 1 aufweisen und durften keine systemische Vortherapie für die Erkrankung erhalten haben (z. B. Chemotherapie, PD-(L)1-Inhibitoren). Es wurden insgesamt 140 Patientinnen und Patienten gescreent, von denen 107 in die Behandlung eingeschlossen wurden. Davon waren 101 Chemotherapie-naiv und somit Teil der modifizierten Sicherheitspopulation (metastasiert: $n = 91$; rezidiert, fortgeschritten: $n = 10$).

Das mediane Alter zu Baseline lag bei 71 Jahren, mit einer Altersspanne zwischen 38 und 90 Jahren. Personen unter 65 Jahren machten etwas weniger als ein Viertel aller Teilnehmenden aus (23,8 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten war kaukasischer Abstammung (77,2 %), 21,8 % gaben ihre Abstammung mit „andere“ an. Zwei Drittel waren männlich. Bei Einschluss lag bei 90,1 % der Teilnehmenden eine Erkrankung im Stadium 4 vor; lediglich 10 Teilnehmende wiesen eine Erkrankung im 3. Stadium auf.

Studienmedikation

Teilnehmende erhielten gemäß Fachinformation 500 mg Retifanlimab intravenös, alle 4 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 10,3 Monate. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt, jedoch gab es die Möglichkeit einer Dosisunterbrechungen von bis zu 12 Wochen, um das Abklingen einer möglichen immunbedingten Toxizität abzuwarten. Die Behandlung sollte bis zu 2 Jahre andauern und bei einem bestätigten Progress oder inakzeptablen UE abgebrochen werden. Außerdem gab es die Möglichkeit nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit Retifanlimab und bei Erreichen einer bestätigten CR die Behandlung zu beenden. Diese Option ist in der Fachinformation nicht vorgesehen, wurde jedoch nur in Einzelfällen angewandt.

Zum Ende der Studie hatten 64 Personen (63,4 %) die Behandlung vorzeitig abgebrochen, während 37 (36,6 %) ihre Behandlung abgeschlossen haben. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch waren Krankheitsprogress (34 Personen bzw. 33,7 %) und UE (21 Personen bzw. 20,8 %).

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Retifanlimab (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. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 500 mg Retifanlimab alle 4 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten. Die Behandlung sollte bis zu 2 Jahre fortgesetzt werden und nur bei Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen werden [3]. Die Dosierung innerhalb der Studie POD1UM-201 erfolgte weitestgehend Fachinformation-konform. Abweichend zur Fachinformation konnten Patientinnen und Patienten in der Studie POD1UM-201 die Behandlung nach ärztlicher Einschätzung vorzeitig beenden, wenn nach mindestens 6 Monaten Behandlung eine bestätigte CR erreicht wurde. Diese Option ist in der Fachinformation nicht vorgesehen, wurde jedoch in der Studie POD1UM-201 nur in Einzelfällen angewendet.

Teilnehmende mit rezidivierter, lokal fortgeschrittener Erkrankung machten nur ca. 10 % der Studienpopulation aus. Inwieweit die Studienergebnisse für diese Population repräsentativ sind, ist daher unklar. Die Einschlussvoraussetzung eines ECOG-Performance-Status von 0 bis 1 könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Anwendungsgebiet weiterhin einschränken. Aufgrund des hohen Alters bei Diagnose werden möglicherweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die aufgrund allgemeiner Alterserscheinungen einen höheren ECOG-Performance-Status aufweisen.

Die Charakteristika der Studienpopulation spiegeln weitestgehend die üblichen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet wider, in Bezug auf Alter, Geschlecht und genetischer Herkunft. Allerdings ist der Ausschluss von Betroffenen mit Immunsuppression (abgesehen von kontrolliertem HIV) kritisch zu sehen. Diese stellen eine kleine, aber relevante Subgruppe dar. [2]

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde an 34 Studienzentren in 11 Ländern Europas und Nordamerikas durchgeführt. In Deutschland nahmen 2 Patientinnen und Patienten (1,98 %) teil. Die Dosierung innerhalb der Studie POD1UM-201 erfolgte weitestgehend Fachinformation-konform.

Insgesamt kann von der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Die letzte Anpassung des Protokolls erfolge nach der Zulassung durch FDA und EMA. Dabei wurde die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben von 2 auf 3 Jahre ab Einschluss erhöht. Die EMA kritisiert in ihrem Bericht das Fehlen klarer, präspezifizierter Regeln für das Beenden der Studie [2].

4.4 Mortalität

Bis zum finalen Datenschnitt waren 39 Patientinnen und Patienten (38,6 %) verstorben, 62 (61,4 %) wurden zensiert. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei einer medianen Beobachtungsdauer von knapp 3 Jahren ab Einschluss (35,7 Monate) nicht erreicht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit (KM-Schätzer [95%-KI]) betrug: 0,79 [0,69; 0,86] nach einem Jahr, 0,67 [0,57; 0,75] nach 2 Jahren und 0,63 [0,52; 0,72] nach 3 Jahren. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Retifanlimab auf die Mortalität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legt der pU Daten zu den Endpunkten „Objektive Ansprechrate“, „Progressionsfreies Überleben“ und „EQ-5D-VAS“ vor. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Daten zu Morbiditätsendpunkten konnten aufgrund fehlender Patientenrelevanz oder geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden. Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Der Effekt von Retifanlimab auf die Morbidität kann anhand der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legt der pU ergänzend Daten im Dossier zu dem Endpunkt „FACT-M“ vor. Die Ergebnisse konnten aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden. Der Effekt von Retifanlimab auf die Lebensqualität kann daher nicht beurteilt werden.

4.7 Sicherheit

Die Erfassung der UE wird als weitestgehend valide erachtet. In der Studie wurden UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben oder bis zum Start einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst auftrat. Es liegen keine Daten zur medianen Beobachtungsdauer für die Sicherheit vor, die mediane Behandlungsdauer betrug 10,3 Monate. Die Nachuntersuchung zur Sicherheit fand ca. 4 Wochen nach der letzten Dosis statt. Über den gesamten Studienverlauf konnten UE von den Patientinnen und Patienten in Eigeninitiative gemeldet werden. Durch eine fehlende planmäßige Erfassung zwischen Tag 28 (Sicherheits-Follow-up-Visite) und Tag 90 nach Beendigung der Studienmedikation kann es in diesem Zeitraum zu einer Untererfassung von UE gekommen sein. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Ereignisse mit einem möglichen Zusammenhang mit der Grunderkrankung nicht als UE gezählt werden sollten. Den Studienunterlagen kann nicht entnommen

werden, welche Ereignisse konkret der Grunderkrankung zugeordnet wurden. Falls im Rahmen der Studie keine Prädefinierung dieser Ereignisse erfolgte und die Zuordnung beobachteter Ereignisse zur Grunderkrankung der Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals unterlag, ist die Nichtberücksichtigung der UE maßgeblich von der subjektiven Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals abhängig.

Bei 92 Personen (91,1 %) trat mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad auf, 32 (31,7 %) hatten mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und 26 (25,7 %) ein SUE. Bei 21 Personen (20,8 %) führte ein UE zum Abbruch der Studienmedikation.

Die häufigsten UE nach Systemorganklasse waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (48,5 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (46,5 %) sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (44,6 %).

Für die schweren UE lag die Prävalenz lediglich in der Kategorie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei ≥ 5 % (5,94 %). Für SUE wurde in zwei Kategorien eine Häufigkeit von ≥ 5 % verzeichnet: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (jeweils 5,94 %).

Die EMA schätzt das Sicherheitsprofil von Retifanlimab als akzeptabel und vergleichbar mit anderen PD-(L)1-Inhibitoren ein [2]. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann die Sicherheit von Retifanlimab nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Retifanlimab (ZYNZY[®]) ist zugelassen 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 [3]. Die Nutzenbewertung von Retifanlimab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie POD1UM-201, eine einarmige, unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Retifanlimab zur Behandlung des MCC.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 15: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POD1UM-201

Studie POD1UM-201 Darstellung der Ergebnisse		Retifanlimab N = 101
Mortalität		
Gesamtüberleben	<i>N</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>
	101	n. a. [45,24; n. a.]; 39 (38,6)
		<i>Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]</i>
12-Monate-Gesamtüberleben		0,79 [0,69; 0,86]
24-Monate-Gesamtüberleben		0,67 [0,57; 0,75]
36-Monate-Gesamtüberleben		0,63 [0,52; 0,72]
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	101	32 (31,7)
SUE	101	26 (25,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	101	21 (20,8)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228–247. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Zynyz (retifanlimab): European public assessment report EMEA/H/C/006194/0000 [online]. 22.02.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.05.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Incyte Biosciences.** Zynyz 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026. Frankfurt/Main. [Zugriff: 18.05.2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. **Incyte Biosciences Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Retifanlimab (Zynyz), 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; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutungsvollem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.03.2026.
5. **Incyte Corporation.** A phase 2 study of INCMGA00012 in participants with metastatic Merkel cell carcinoma (POD1UM-201); clinical study protocol, version 8 [unveröffentlicht]. 2023.
6. **Incyte Corporation.** A phase 2 study of INCMGA00012 in participants with metastatic Merkel cell carcinoma (POD1UM-201); clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
7. **Incyte Corporation.** A phase 2 study of INCMGA00012 in participants with metastatic Merkel cell carcinoma (POD1UM-201); statistical analysis plan, amendment 2 [unveröffentlicht]. 2021.
8. **Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al.** iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017;18(3):e143-e152. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8).

Anhang

Gesamtansprechen

*Tabelle 16: Gesamtansprechen; Studie POD1UM-201, modifizierte Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 01.07.2024)*

Studie POD1UM-201 Gesamtansprechen	Retifanlimab N = 101
Objektive Ansprechrate ¹⁾ , n (%) [95%-KI] ²⁾	55 (54,5) [44,2; 64,4]
<i>Bestes Gesamtansprechen³⁾, n (%)</i>	
Vollständiges Ansprechen	18 (17,8)
Partielles Ansprechen	37 (36,6)
Krankheitsstabilisierung	15 (14,9)
Fortschreitende Erkrankung	21 (20,8)
Missing	10 (9,90)

¹⁾ Definiert als alle Teilnehmenden mit einem bestätigten Gesamtansprechen „Vollständiges Ansprechen“ oder „Partielles Ansprechen“ nach Baseline bis zum Krankheitsprogress oder Beginn einer neuen Krebstherapie.

²⁾ Berechnung erfolgte nach der exakten Methode für binomiale Verteilungen.

³⁾ Definiert als bestes bestätigtes Ansprechen in der Reihenfolge „Vollständiges Ansprechen“ > „Partielles Ansprechen“ > „Krankheitsstabilisierung (≥ 7 Wochen nach Beginn der Behandlung, wenn kein vollständiges/partielles Ansprechen vorliegt)“ > „Fortschreitende Erkrankung“ > „Missing“; nach Baseline bis zum Krankheitsprogress oder Beginn einer neuen Krebstherapie.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.