

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retifanlimab (ZYNYZ[®])

Incyte Bioscience Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – FAS (PODIUM-303)	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subgruppe PD-L1 $\geq 1\%$ – FAS (PODIUM-303)	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-14: Empfohlene Dosisanpassungen	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	engl. blinded independent review committee, Unabhängiges zentrales Komitee
bzw.	Beziehungsweise
COMP	engl. Committee for Orphan Medicinal Products
CTCAE	engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	engl. disease control rate, Krankheitskontrollrate
DoR	engl. duration of response, Dauer des Ansprechens
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC QLQ-C30	engl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EORTC QLQ-ANL27	engl. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Anal Cancer
EQ-5D	engl. European Quality of Life-Five Dimensions
FACT-M	engl. Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
FAS	engl. full analysis set, Vollständiges Analyse Set
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	engl. hazard ratio
ICD	engl. international classification of diseases, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
ICR	engl. independent central radiographic review, Unabhängiges zentrales Komitee
IPCW	engl. inverse probability of censoring weighting
KI	Konfidenzintervall
LPLV	engl. last participant's last visit, letzte Visite des letzten Studienteilnehmers
MCC	engl. Merkel cell carcinoma, Merkelzell-Karzinom
mg	Milligramm
mMCC	engl. metastatic Merkel cell carcinoma, metastasiertes Merkelzell-Karzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

N	Anzahl der Patienten im Analyseset
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institut
OLU	engl. Off-Label-Use
OR	engl. odds ratio
ORR	engl. objective response rate, Objektive Ansprechrte
PD-(L)1	engl. programmed cell death (ligand) 1, Programmierter Zelltod Protein (Ligand)-1
PD-L1/L2	engl. programmed death ligand 1/2, Programmierter Zelltod Ligand 1/2
PFS	engl. progression free survival, Progressionsfreies Überleben
PRO	engl. patient reported outcomes, patientenberichtete Ergebnisse
PT	engl. preferred term, Bevorzugter Begriff nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RPSFT	engl. rank preserving structural failure time
RR	Relatives Risiko
SCAC	engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, Plattenepithelkarzinom des Analkanals
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	engl. summary of product characteristics, Produktinformation
SOC	engl. system organ class, Systemorganklasse nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TB	Gesamtbilirubin
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	engl. upper limit of normal, obere Grenze der Norm
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Germany GmbH
Anschrift:	Perchtinger Str. 8 81379 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Distribution B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Retifanlimab
Handelsname:	ZYNYZ®
ATC-Code:	L01FF10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50037
Pharmazentralnummer (PZN)	19769329
ICD-10-GM-Code	SCAC C21.0, C21.1, C21.2, C21.8 MCC C44.0, C44.1, C44.2, C44.3, C44.4, C44.5, C44.50, C44.59, C44.6, C44.7, C44.8, C44.9
Alpha-ID	SCAC I110612, I17389, I17386, I17388, I17387, I125384, I13430, I101960, I84693, I13432, I13431, I13433, I106679, I17359, I17360, I74654, I29977, I29976, I29975, I84907, I84908 MCC I134633, I134632, I134631, I134621, I134628, I134627, I134626, I134622, I134623, I134625, I134624, I24848, I78089
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Retifanlimab (ZYNYZ [®]) wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) angewendet.	05.03.2026	A
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.	19.04.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)	Nicht zutreffend ^c
B	Erwachsenen Patienten mit Merkelzell-Karzinom (MCC)	Nicht zutreffend ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei SCAC und MCC handelt es sich um seltene Erkrankungen, welche daher jeweils eine Ausweisung als „Orphan Disease“ haben. Bei Retifanlimab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Orphan-Drug-Status von Retifanlimab gilt seit dem 13. Januar 2023 (EU/3/22/2743), gemäß der Verordnung [Europäische Gemeinschaft (EG)] Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden, zur Behandlung des MCC. Am 23. Februar 2024 wurde der Orphan-Drug-Status von Retifanlimab zur Behandlung des MCC durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt. Am 3. Februar 2026 wurde zudem der Orphan-Drug-Status von Retifanlimab zur Behandlung des SCAC durch das COMP bestätigt (EU/3/20/2343).

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.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A – SCAC

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts der Studie PODIUM-303 (1. August 2025) betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten im Verumarm (N = 154) 32,8 Monate (95 %-Konfidenzintervall (KI) = [25,7; 44,5]) und im Kontrollarm (N = 154) 22,2 Monate (95 %-KI = [15,7; 27,2]). Unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurde somit eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten von 10,6 Monaten im Vergleich zu Patienten, die mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, erreicht (Hazard Ratio (HR) = 0,75; 95 %-KI = [0,55; 1,01]; p = 0,0305).

Durch das im Studienverlauf erfolgte Crossover wird der tatsächliche Behandlungseffekt von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel unterschätzt, da das Sterberisiko unter der Behandlung mit Placebo durch den Wechsel auf Retifanlimab potenziell reduziert werden wird.

Dementsprechend ist die Senkung des Sterberisikos unter Retifanlimab stärker, als die nicht adjustierte Analyse anzeigt.

Zur quantitativen Bewertung dieser Verzerrung wurden ein Rank Preserving Structural Failure time (RPSFT) und ein Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW) -Modell angewendet. Diese Modelle erlauben die Schätzung der Überlebenszeiten unter der Annahme, dass kein Crossover stattgefunden hätte. Nach dieser Adjustierung nach RPSFT-Methode betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten im Kontrollarm 17,0 Monate (95 %-KI = [13,7; 20,9]), während das HR 0,63 (95 %-KI = [0,47; 0,86]; $p = 0,0017$) betrug. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos der Patienten unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel um 37 %. Nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode betrug das mediane Gesamtüberleben der Patienten im Kontrollarm 17,7 Monate (95 %-KI = [11,5; 27,9]). Das HR betrug 0,53 (95 %-KI = [0,36; 0,79]; $p = <0,0001$). Somit war das Sterberisiko der Patienten unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel nach Adjustierung gemäß IPCW-Methode statistisch signifikant um 47 % reduziert.

Diese Vorteile bestätigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 15. April 2024 (siehe Anhang 4-G). Mit dem weiteren Datenschnitt zur Erhebung der Sicherheit nach der letzten Visite des letzten Studienteilnehmers (engl. last participant's last visit, LPLV) am 26. September 2025 wurden gegenüber dem finalen Datenschnitt vier zusätzliche Todesfälle über beide Studienarme hinweg verzeichnet. Insgesamt verstarben 79 Patienten (51,3 %) im Verumarm und 97 Patienten (63,0 %) im Kontrollarm. Daraus ergab sich mit einem HR von 0,73 (95 %-KI = [0,54; 0,99]; $p = 0,0204$) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt im FAS zugunsten von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber Placebo in Kombination mit der Chemotherapie.

Für Patienten, die mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt wurden, zeigt sich insgesamt eine klinisch relevante und statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie erhielten. Diese Ergebnisse werden zusätzlich durch die Analyse der Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % bestätigt. In dieser Subgruppe zeigten sich konsistente und gleichgerichtete Effekte, die mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation übereinstimmen und die Robustheit des beobachteten Behandlungsvorteils weiter verdeutlichen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 15. April 2024 der Studie PODIUM-303 wiesen nach Bewertung durch das unabhängige zentrale Komitee (engl. blinded independent review committee, BICR) im Verumarm (N = 154) 92 Patienten (59,7 %) Ereignisse auf. Zu diesen Ereignissen zählten im Verumarm 6 Todesfälle (6,5 %) und 86 (93,5 %) Krankheitsprogressionen. Im Kontrollarm (N = 154) traten bei 110 Patienten (71,4 %) Ereignisse auf. Im Kontrollarm waren dies 4 Todesfälle (3,6 %) und 106 Krankheitsprogressionen (96,4 %).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das mediane progressionsfreie Überleben (engl. progression free survival, PFS) betrug im Verumarm 9,3 Monate (95 %-KI = [7,5; 11,3]), während es im Kontrollarm 7,4 Monate (95 %-KI = [7,1; 7,7]) betrug. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm um 37 % reduziert (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,47; 0,84]). Dieser Vorteil ist statistisch signifikant ($p = 0,0006$).

Der beobachtete statistisch signifikante Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin wurde konsistent über alle Sensitivitätsanalysen hinweg bestätigt: Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden, war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm in der unstratifizierten Analyse um 37 % (HR = 0,63; 95 %-KI = [0,48; 0,83]; $p = 0,0005$), in der Analyse unter Anwendung unterschiedlicher Zensierungsregeln um 38 % (HR = 0,62; 95 %-KI = [0,47; 0,82]; $p = 0,0003$) und bei der durch den Prüfarzt erhobenen um 28 % (HR = 0,72; 95 %-KI = [0,55; 0,95]; $p = 0,0099$) reduziert (Anhang 4-G).

Diese Vorteile zeigten sich auch gleichermaßen zum späteren finalen Datenschnitt (1. August 2025) und bestätigen die Ergebnisse zum PFS aus dem primären Datenschnitt. Insgesamt zeigen die Ergebnisse des Endpunkts PFS der Studie POD1UM-303 einen Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel an. Die beobachteten konsistenten Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Endpunkt Tumorsprechen bestätigen und untermauern die zuvor berichteten Vorteile im Gesamtüberleben und PFS.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für die Safety-Population der Studie POD1UM-303 traten zum finalen Datenschnitt, sowohl im Verumarm unter der Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel als auch im Kontrollarm unter der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel, bei allen Patienten (100,0 %) UE auf. SUE wurden im Verumarm bei 73 Patienten (47,4 %) und im Kontrollarm bei 59 Patienten (38,8 %) beobachtet. Das Odds Ratio (OR) lag bei 1,42 (95 %-KI = [0,90; 2,24]) und das relative Risiko (RR) bei 1,22 (95 %-KI = [0,94; 1,58]) mit einem p-Wert von 0,1300. Somit zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE wurde im Verumarm bei 18 Patienten (11,7 %) und im Kontrollarm bei 4 Patienten (2,6 %) verzeichnet. Das OR lag bei 4,90 (95 %-KI = [1,62; 14,83]), das RR bei 4,44 (95 %-KI = [1,54; 12,82]) und der p-Wert bei 0,0022. Der Unterschied war somit statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Bei Betrachtung der Abbruchgründe auf Ebene der Systemorganklassen (engl. System Organ Class, SOC) und klassifiziert nach bevorzugtem Begriff nach MedDRA (engl. preferred term, PT) zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Resultate des finalen Datenschnitts zur Sicherheit von Retifanlimab bestätigen die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 15. April 2024.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet B – MCC**Mortalität***Gesamtüberleben*

In der Studie PODIUM-201 verstarben 39 Patienten (38,6 %) der Chemotherapie-naiven Patienten und 62 Patienten (61,4 %) wurden zensiert. Das mediane Gesamtüberleben wurde unter der Behandlung mit Retifanlimab bis zum finalen Datenschnitt nicht erreicht (95 %-KI = [45,24; n.b.]).

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Bei 55 Patienten (54,5 %) wurde nach Bewertung durch das unabhängige zentrale Komitee (engl. independent central radiographic review, ICR) eine Krankheitsprogression festgestellt oder sie verstarben. Das mediane PFS betrug 16,03 Monate (95 %-KI = [9,03; 32,23]). In der Sensitivitätsanalyse (Bewertung durch Prüfarzt) zeigten 58 Patienten (57,4 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, das mediane PFS betrug 14,36 Monate (95 %-KI = [7,39; 31,18]) und bestätigt so die Bewertung durch das ICR.

Sicherheit*Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie zeigten insgesamt 92 Patienten (91,1 %) UE. SUE wurden bei 26 Patienten (25,7 %) verzeichnet. UE mit Todesfolge wurden bei 4 Patienten (4,0 %) beobachtet, wovon jedoch kein UE nach SOC und PT bei mehr als einem Patienten auftrat. Schwere UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 traten bei 32 Patienten (31,7 %) auf. Bei 21 Patienten (20,8 %) wurde die Therapie aufgrund von UE abgebrochen.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC).	Beträchtlich
B	Erwachsenen Patienten mit Merkelzell-Karzinom (MCC).	Nicht quantifizierbar

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A – SCAC**Fazit zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte – FAS (POD1UM-303)

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)		
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Finaler Datenschnitt (1. August 2025)			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
22,2 [15,7; 27,2]	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,75 [0,55; 1,01] 0,0305	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)		
<i>Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode</i>			
17 [13,7; 20,9]	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,63 [0,47; 0,86] 0,0017	
<i>Gesamtüberleben nach IPCW-Methode</i>			
17,7 [11,5; 27,9];	32,8 [25,7; 44,5]	HR = 0,53 [0,36; 0,79] <0,0001	
<i>Letzter Safety-Datenschnitt (26. September 2025)</i>			
97 (63,0)	79 (51,3)	HR = 0,73 [0,54; 0,99] 0,0204	
Morbidität			
PFS			
<i>Primärer Datenschnitt (15. April 2024)</i>			Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PFS nach BICR			
7,4 [7,1; 7,7]	9,3 [7,5; 11,3]	HR = 0,63 [0,47; 0,84] 0,0006 ^a	
<i>Finaler Datenschnitt (1. August 2025)</i>			
PFS nach BICR			
7,4 [6,9; 7,6]	9,3 [7,6; 12,7]	0,62 [0,47; 0,81] 0,0002	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse, n (%)			
<i>Finaler Datenschnitt (1. August 2025)</i>			Zusatznutzen nicht belegt
UE			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
SUE			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI]		Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Placebo + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel (N = 154)		
59 (38,8)	73 (47,4)	OR = 1,42 [0,90; 2,24] RR = 1,22 [0,94; 1,58] 0,1300	
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)			
152 (100,0)	154 (100,0)	OR = n.b. RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
117 (77,0)	129 (83,8)	OR = 1,54 [0,87; 2,73] RR = 1,09 [0,97; 1,22] 0,1352	
Therapieabbruch aufgrund von UE			
4 (2,6)	18 (11,7)	OR = 4,90 [1,62; 14,83] RR = 4,44 [1,54; 12,82] 0,0022	
a: Der Endpunkt wurde auf dem einseitigen 2,5%-Niveau getestet.			

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Subgruppe PD-L1 ≥ 1 % – FAS (POD1UM-303)

Sub- gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungs- effekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions- p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Finaler Datenschnitt (1. August 2025)</i>					
PD-L1 ≥ 1 %	22,7 [15,7; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,68 [0,50; 0,94] 0,0187	0,1160	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<i>Gesamtüberleben nach RPSFT-Methode</i>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
PD-L1 $\geq 1\%$	16,3 [13,1; 22,2]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,84 [0,72; 0,98] 0,0047	0,1601		
<i>Gesamtüberleben nach IPCW-Methode</i>						
PD-L1 $\geq 1\%$	17,7 [11,8; 27,9]	36,9 [26,3; n.b.]	HR = 0,51 [0,34; 0,7 8] 0,0004	0,5290		
Morbidität						
PFS						
<i>Primärer Datenschnitt (15. April 2024)</i>						
PFS nach BCIR				0,6087	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
PD-L1 $\geq 1\%$	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]	HR = 0,64 [0,48; 0,86] 0,0016			
<i>Finaler Datenschnitt (1. August 2025)</i>						
PFS nach BCIR				0,6087		
PD-L1 $\geq 1\%$	7,4 [7,2; 9,2]	9,3 [7,7; 13,4]	HR = 0,64 [0,48; 0,86] 0,0014			
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse, n (%)						
<i>Finaler Datenschnitt (1. August 2025)</i>						
UE						
PD-L1 $\geq 1\%$	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE						
PD-L1 $\geq 1\%$	52/138 (37,7)	66/140 (47,1)	OR = 1,48 [0,91; 2,38] RR = 1,25 [0,95; 1,65] 0,1112	0,6250		
UE (CTCAE-Grad < 3)						
PD-L1 $\geq 1\%$	138/138 (100,0)	140/140 (100,0)	OR = n.b. [n.b.; n.b.] RR = 1,00 [1,00; 1,00] n.b.	1,0000		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sub-gruppe	Placebo + Carboplatin + Paclitaxel	Retifanlimab + Carboplatin + Paclitaxel	Behandlungseffekt [95%-KI] p-Wert	Interaktions-p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
PD-L1 ≥ 1 %	105/138 (76,1)	116/140 (82,9)	OR = 1,52 [0,84; 2,74] RR = 1,09 [0,97; 1,23] 0,1629	0,7886	
Therapieabbruch aufgrund von UE					
PD-L1 ≥ 1 %	3/138 (2,2)	15/140 (10,7)	OR = 5,40 [1,53; 19,10] RR = 4,93 [1,46; 16,65] 0,0039	0,7614	

Das fortgeschrittene SCAC ist durch eine hohe Rezidivrate, frühe Metastasierung und eine insgesamt schlechte Prognose gekennzeichnet. Spezifisch zugelassene, evidenzbasierte Therapien standen bislang nicht zur Verfügung. Die Krankheitsprogression geht mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose und Lebensqualität einher. Vor diesem Hintergrund ergibt sich ein deutlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf: Es werden dringend neue, zugelassene Therapien benötigt, die das Überleben verlängern, die Lebensqualität erhalten und auf belastbarer klinischer Evidenz basieren. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf der zulassungsrelevanten Studie PODIUM-303, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelblinden Studie mit hohem Evidenzgrad.

Es zeigen sich für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber dem therapeutischen Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehend aus einer Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel deutliche Behandlungsvorteile in mehreren patientenrelevanten Endpunkten. Dadurch wird die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch dieses neue Therapieregime deutlich:

- Das Gesamtüberleben der Patienten im Verumarm war im Vergleich zum Kontrollarm verlängert. Im finalen Datenschnitt zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 10,6 Monaten. Dieser Effekt war nach Adjustierung für das Crossover mittels RPSFT- und IPCW-Methode statistisch signifikant. Zum abschließenden Safety-Datenschnitt zeigte sich darüber hinaus bereits ohne Adjustierung ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im FAS zugunsten von Retifanlimab.
- Weiterhin zeigten sich in Bezug auf das PFS statistisch signifikante Effekte zugunsten einer Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit der Chemotherapie. Das Risiko, eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitsprogression zu erleiden, war im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm zum finalen Datenschnitt um 38 % reduziert.

- Für die Subgruppe der Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % zeigten sich sowohl beim Gesamtüberleben als auch beim PFS statistisch signifikante Vorteile. Die Interaktions-p-Werte waren in keiner der durchgeführten Analysen signifikant, sodass keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation durch den PD-L1-Status vorliegen. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bestätigen die Vorteile in der Gesamtpopulation und unterstreichen die Robustheit und Aussagekraft der Studienergebnisse zum Zusatznutzen.
- Unter der Therapie mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zeigte sich keine relevante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass die Lebensqualität weitgehend bewahrt wird und sich nicht wesentlich von der im Kontrollarm unterscheidet.
- Es wurden keine relevanten zusätzlichen Risiken identifiziert. Das Sicherheitsprofil von Retifanlimab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht den Erwartungen an einen PD-1-Inhibitor und steht im Einklang mit den umfangreichen Daten zu anderen Kombinationen aus Chemotherapie und PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren. Daher ist davon auszugehen, dass die Ergänzung von Retifanlimab zur Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel trotz deutlicher Steigerung der Effektivität keine klinisch relevante Auswirkung auf das Sicherheitsprofil hat.

Während sich die bisherige Evidenz zu zielgerichteten Therapien und Checkpoint-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend auf kleine Fallserien sowie einarmige Studien stützte, liegt mit der Studie PODIUM-303 erstmals eine methodisch hochwertige, kontrollierte Datengrundlage vor. Auf dieser Basis steht mit Retifanlimab erstmals eine zugelassene, klinisch wirksame und evidenzbasierte Therapieoption für SCAC zur Verfügung. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten ist davon auszugehen, dass Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel einen neuen Standard of Care im definierten Anwendungsgebiet begründet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für betroffene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ableiten.

Anwendungsgebiet B – MCC

Das MCC ist ein seltener, hochgradig aggressiver immunogenetischer Hauttumor mit hohem Metastasierungspotenzial und erheblicher Krankheitslast, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium. MCC bleibt im fortgeschrittenen Stadium aufgrund seiner hohen Rezidivrate und der Tendenz zur frühen Metastasierung eine der herausforderndsten Hautkrebserkrankungen in der klinischen Praxis. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, stand in Deutschland bisher keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

Zusammenfassend stellt Retifanlimab eine leistungsstarke Therapieoption dar, die im hier vorliegenden Anwendungsgebiet überzeugende Effekte auf das Gesamtüberleben sowie auf das progressionsfreie Überleben zeigt. Die Behandlung führt zu einem langanhaltenden Ansprechen und trägt zur Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Darüber hinaus weist Retifanlimab ein insgesamt günstiges Sicherheitsprofil auf, welches dem erwartbaren Sicherheitsprofil der Gruppe der PD-(L)1-Inhibitoren entspricht. Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, steht mit Retifanlimab erstmalig eine zugelassene, zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten mit metastasiertem Merkelzell-Karzinom (mMCC) stellt Retifanlimab eine wertvolle Erweiterung der verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen dar. Damit adressiert Retifanlimab den bestehenden therapeutischen Bedarf für Patienten mit MCC. Es ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Retifanlimab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A – SCAC

Analkarzinome sind seltene, aber zunehmend relevante Tumorerkrankungen und machen etwa 2 % aller malignen Neubildungen des Gastrointestinaltrakts aus. Analkarzinome werden histologisch überwiegend als Plattenepithelkarzinome klassifiziert, die etwa 90 % aller Fälle ausmachen. Klinisch und anatomisch wird zwischen Karzinomen des Anlrandes und des Analkanals unterschieden. Diese Differenzierung ist insbesondere bei fortgeschrittener

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tumorausdehnung oft nicht eindeutig möglich, da die Tumore jeweils von dem einen in den anderen Bereich hineingewachsen sein können. Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf Patienten deren SCAC der Analkanal-Schleimhaut zugerechnet wird, was die häufigste Variante des SCAC darstellt. Von SCAC sind überwiegend Personen im mittleren bis höheren Lebensalter betroffen, Frauen häufiger als Männer. Die Inzidenz des SCAC steigt mit einem Lebensalter ab etwa 40 Jahren deutlich an. Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung gilt eine Humanes Papillomavirus (HPV-)Infektion. Bestimmte Risikogruppen, insbesondere immungeschwächte Personen, weisen zudem eine erhöhte Inzidenz auf.

In frühen Stadien bleibt das SCAC meist asymptomatisch. Symptome wie rektale Blutungen, Schmerzen beim Stuhlgang oder tastbare Knoten treten häufig erst im fortgeschrittenen Verlauf auf, was eine frühzeitige Diagnose erschwert. Das SCAC zeigt eine ausgeprägte Tendenz zur lokalen Infiltration benachbarter Strukturen. Aufgrund der Verbindung und Überlappung der Lymphbahnen können Tumoren auch in tiefere Lagen der Leistenlymphknoten metastasieren. Fernmetastasen in Leber, Lunge oder Knochen sind seltener, aber prognostisch relevant. Generell hängt die Prognose von Patienten mit SCAC maßgeblich vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab. Dabei spielen sowohl die Tumorgöße als auch das Ausmaß der Lymphknotenmetastasen eine wichtige Rolle. Etwa 30 % der Patienten entwickeln nach Erstbehandlung eine unvollständige Remission oder ein Rezidiv, welche mit erheblicher Morbidität sowie mit einem erhöhten Risiko für Fernmetastasen und erhöhter Mortalität einhergeht. Besonders gefährdet sind Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, etwa bei Lymphknotenbefall.

Während in frühen Stadien des Analkarzinoms die 5-Jahres-Überlebensrate noch bei etwa 80 % liegt, sinkt diese bei fortgeschrittenen Stadien mit Beteiligung der Lymphknoten auf etwa 60 %. In metastasierten Stadien überleben die meisten Patienten weniger als zwei Jahre, die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei diesen Patienten bei nur noch etwa 30 %. Nach Progression unter Erstlinientherapie sind die Behandlungsoptionen begrenzt und das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapien ist oft gering.

Die Zielpopulation von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel umfasst die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC.

Anwendungsgebiet B – MCC

Das MCC ist ein seltener, hochgradig aggressiver immunogenetischer Hauttumor, der ein erhebliches Metastasierungspotenzial aufweist. 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. Betroffen vom MCC sind meist Patienten im Alter von 70 - 80 Jahren und Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Etwa 95 % der betroffenen Patienten zeichnet sich durch einen hellen Hauttyp aus. Das Risiko an MCC zu erkranken ist insbesondere bei Patienten mit einer beeinträchtigten Immundefunktion erhöht.

Das MCC ist durch schnelles Tumorwachstum, eine hohe Neigung zur frühen Metastasierung und häufige Rezidive gekennzeichnet. Zu Beginn der Erkrankung präsentiert sich das MCC mit einem nicht-spezifischen Erscheinungsbild und ist oft asymptomatisch, was zur Folge hat, dass

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Diagnose aufgrund des schnellen Wachstums mitunter erst in einem lokal fortgeschrittenen (Stadium III) oder metastasierten MCC (Stadium IV) erfolgt. Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate für Deutschland liegt bei 34 % (Stadium III) bzw. bei nur 13,5 % (Stadium IV). Abgesehen von der hohen Mortalität und Rezidivrate ist die Krankheitslast auch durch die physische, psychische und soziale Beeinträchtigung der Patienten geprägt. In fortgeschrittenen Stadien können schwerwiegende systemische Symptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Fieber und allgemeines Unwohlsein auftreten. Die Rezidivrate des MCC ist deutlich höher als die anderer Hauttumoren. So tritt bei über 90 % der Patienten mit MCC innerhalb der ersten drei Jahre ein Rezidiv auf. Dies führt oft zu Unsicherheit über den Krankheitsverlauf und kann Betroffene und deren Angehörige emotional stark belasten. Hinzu kommen Krankenhausaufenthalte und Kontrolluntersuchungen, die den Alltag und die Teilnahme an sozialen Aktivitäten erheblich einschränken können. Auch die vielen intensiven und belastenden Behandlungsmethoden, wie beispielsweise Operationen, Radiotherapie oder Chemotherapien, stellen für viele Patienten eine erhebliche Belastung dar.

Die Zielpopulation von Retifanlimab umfasst die Erstbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, das nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet ist

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A – SCAC***Therapeutischer Bedarf***

Das SCAC ist insbesondere in fortgeschrittenen Stadien aufgrund seiner hohen Rezidivrate, der Tendenz zur frühen Metastasierung und der damit verbundenen schlechten Prognose eine klinisch herausfordernde Tumorerkrankung. Patienten mit SCAC sind besonders anfällig für eine rasche Krankheitsprogression und leiden unter einer Vielzahl belastender Symptome wie rektalen Schmerzen, abdominellen Beschwerden und Blutungen. Jede Krankheitsprogression geht mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose einher. Insgesamt überleben nur etwa ein Drittel der Patienten mehr als fünf Jahre nach Diagnosestellung. Daher kommt der Kontrolle des Krankheitsverlaufs eine zentrale Bedeutung zu, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung und das Hinauszögern von Rezidiven und Metastasen. Ziel der Therapie ist es somit, die Progression zu verzögern und gleichzeitig das Gesamtüberleben zu verbessern. Vor diesem Hintergrund besteht ein Bedarf an wirksamen systemischen Therapien, welche die Krankheit stabilisiert und das Überleben verbessern.

Die Erkrankung geht mit substanziellen körperlichen Einschränkungen einher, beispielsweise durch therapiebedingte Nebenwirkungen wie Strahlenproktitis sowie Stuhl- und Harninkontinenz, welche im Rahmen der Erkrankung und ihrer Behandlung auftreten können. Darüber hinaus berichten Patienten über eine ausgeprägte psychosoziale Belastung und soziale Stigmatisierung, die nicht nur das subjektive Wohlbefinden beeinträchtigt, sondern auch zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

diagnostischen Verzögerungen mit negativen Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse führen kann. In Anbetracht der beschriebenen Belastungen ergibt sich ein Bedarf, nicht nur das Überleben zu verlängern, sondern auch die Lebensqualität zu erhalten.

Die Unzufriedenheit mit dem therapeutischen Fortschritt ist ebenfalls ausgeprägt: Ein Großteil der Patienten äußert Frustration über das Fehlen neuer, zielgerichteter Behandlungsoptionen. Die bisher verfügbaren Therapieoptionen für das inoperable lokal rezidivierende oder metastasierte SCAC sind stark eingeschränkt. Es stehen bislang vorwiegend konventionelle Chemotherapien zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit als begrenzt wahrgenommen werden. Eine Zulassung für Immuntherapien wie PD-1-Inhibitoren, die aufgrund des immunogenen Tumorprofils potenziell wirksam sind, bestand bislang nicht. Diese Versorgungslücke führt nicht nur zu einem Gefühl der Perspektivlosigkeit, sondern auch zu Ängsten hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und der Lebensqualität. Aus Patientensicht besteht daher ein ausgeprägtes Bedürfnis nach einer zugelassenen, zielgerichteten und wirksamen Therapieoption.

Damit ergibt sich vor dem Hintergrund der schlechten Prognose, der erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität, der sozialen Belastungen und der limitierten sowie unzureichend verfügbaren evidenzbasierten Therapieoptionen ein klarer ungedeckter medizinischer Bedarf: Neue zugelassene, lebensverlängernde Therapien, die gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten erhalten und auf einer belastbaren klinischen Evidenz basieren.

Deckung des therapeutischen Bedarfs in SCAC durch Retifanlimab

Mit Retifanlimab und den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie PODIUM-303 liegt erstmals ein Wirkstoff mit hochwertiger Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit einer zielgerichteten Therapie zur Behandlung von SCAC vor. Eine Studie dieser Größe stellt in Hinblick auf die bislang verfügbare Evidenz zu dieser seltenen Erkrankung einen Meilenstein dar.

In der Studie PODIUM-303 wurde gezeigt, dass die Kombination von Retifanlimab mit Carboplatin und Paclitaxel das Gesamtüberleben sowie das PFS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant verlängert. So lebten Patienten, die Retifanlimab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, im Median 10,6 Monate länger als Patienten unter alleiniger Chemotherapie. Diese Vorteile im Gesamtüberleben und PFS wurden durch statistisch signifikante Effekte im Tumoransprechen gestützt. Gleichzeitig blieb die Lebensqualität der Patienten unter der Kombinationstherapie weitgehend erhalten. Retifanlimab weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches mit charakteristischen Profilen anderer PD-(L)1-Inhibitoren vergleichbar ist. In bisherigen Studien wurden keine über das Sicherheitsprofil anderer PD-(L)1-Inhibitoren hinausgehenden UE beobachtet, sodass das Risiko als vergleichbar eingeschätzt werden kann.

Die Ergebnisse der Studie PODIUM-303 bestätigen die klinische Relevanz von Retifanlimab und stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Versorgung dieser seltenen und bislang unterversorgten Erkrankung dar. Mit der Zulassung von Retifanlimab steht erstmals eine evidenzbasierte, zielgerichtete und zugelassene Therapieoption für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zur Verfügung. Darüber hinaus leistet die spezifische Zulassung einer zielgerichteten Therapie einen Beitrag zur Entstigmatisierung und zur Sensibilisierung für diese seltene Erkrankung, deren Diagnose häufig verzögert erfolgt. Mit der Zulassung von Retifanlimab wird eine bedeutende Versorgungslücke im schwer therapierbaren seltenen SCAC mit schlechter Prognose adressiert.

Anwendungsgebiet B – MCC***Therapeutischer Bedarf***

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. So bleibt MCC im fortgeschrittenen Stadium aufgrund seiner hohen Rezidivrate und der Tendenz zur frühen Metastasierung eine der herausforderndsten Hautkrebserkrankungen in der klinischen Praxis. Der therapeutische Bedarf der betroffenen Patienten ist daher hoch, besonders in fortgeschrittenen Stadien. 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 Off-Label-Use (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 rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC, bei dem weder eine chirurgische Resektion noch eine Radiotherapie möglich ist, steht in Deutschland keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs in MCC 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. Auch für Patienten mit mMCC steht durch die Zulassung von Retifanlimab eine zusätzliche, im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoption zur Verfügung. In der Phase-II-Studie PODIUM-201 zeigte Retifanlimab eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Das für PD-(L)1-Inhibitoren charakteristische Sicherheitsprofil von Retifanlimab bestätigte sich konsistent über alle präspezifizierten Subgruppen hinweg, einschließlich älterer und immunsupprimierter Patienten. Aus diesem Grund werden bezüglich der UE keine zusätzlichen Risiken im Vergleich zu anderen PD-(L)-Inhibitoren erwartet. Aufgrund der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit wird die Anwendung von Retifanlimab bereits in internationalen Leitlinien zum MCC empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Retifanlimab zeichnet sich durch ein patienten- und anwenderfreundliches, monatliches Dosierungsschema aus – ein deutlicher Vorteil gegenüber der zweiwöchentlichen Gabe von anderen Therapien. 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. Zudem 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 nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignetem, rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC als auch für Patienten mit mMCC zugelassen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)	428 - 699
B	Erwachsenen Patienten mit Merkelzell-Karzinom (MCC)	88 - 215

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC).	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	Beträchtlich	428 - 699
B	Erwachsenen Patienten mit Merkelzell-Karzinom (MCC).	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
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)	180.224,95 €
B	Erwachsenen Patienten mit Merkelzell-Karzinom (MCC)	167.402,69 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)	Nicht zutreffend.		
B	Erwachsenen Patienten mit Merkelzell-Karzinom (MCC).	Nicht zutreffend.		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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 summary of product characteristics (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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisanpassungen

Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt. Die empfohlenen Dosisanpassungen zum Umgang mit immunbedingten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-14 aufgeführt.

Tabelle 1-14: 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 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	Endgültig absetzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
	TB größer als das 3-fache des ULN	
Endokrinopathien <ul style="list-style-type: none"> • 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 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
		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. 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 Retifanimab nicht endgültig abgesetzt werden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung
	Grad 4	Endgültig absetzen.
<p>a: Einstufung der Toxizität gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 des National Cancer Institute (NCI).</p> <p>b: Endgültiges Absetzen nur dann, wenn Retifanlimab direkt an der Nierentoxizität beteiligt ist.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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 Alaninaminotransferase 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.