

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Retifanlimab (ZYNYZ[®])

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ECOG	engl. Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	engl. European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HPV	Humanes Papillomavirus
MCC	engl. Merkel cell carcinoma, Merkelzell-Karzinom
MCPyV	Merkelzell-Polyomavirus
ml	Milliliter
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PD-1	engl. programmed cell death protein 1, Programmierter Zelltod Protein-1
PD-L1/L2	engl. programmed cell death ligand 1/2, Programmierter Zelltod Ligand 1/2
PZN	Pharmazentralnummer
SCAC	engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, Plattenepithelkarzinom des Analkanals
SmPC	engl. summary of product characteristics, Produktinformation
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
µg	Mikrogramm

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Retifanlimab
Handelsname:	ZYNYZ[®]
ATC-Code:	L01FF10

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19769329	EU/1/24/1800	500 mg	Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Retifanlimab.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Retifanlimab (ZYNYZ[®]) ist ein humanisierter, Hinge-stabilisierter, monoklonaler Immunglobulin-G4k-Antikörper, der an den Rezeptor des programmierten Zelltod Proteins 1 (engl. programmed cell death protein, PD-1) bindet und so die Interaktion zwischen PD-1 und

seinen beiden programmierten Zelltod Liganden (engl. programmed death ligand, PD-L) verhindert, was für die Klasse der Checkpoint-Inhibitoren charakteristisch ist (1-3).

Immunogenetischer Charakter des SCAC und MCC

Das Plattenepithelkarzinom des Analkanals (engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, SCAC) und das Merkelzell-Karzinom (engl. Merkel cell carcinoma, MCC) sind seltene, aber aggressive Tumorerkrankungen mit immunogenetischem Charakter und mit einer ungünstigen Prognose für die betroffenen Patienten (2, 4, 5). Die Karzinogenese des SCAC geht meist mit einer persistierenden Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) einher (2, 6). Die virale Integration in das Genom der Betroffenen kann im Fall von SCAC zur Expression viraler Onkoproteine (E6 und E7) führen, welche zentrale Tumorsuppressorgene (z. B. p53 und pRb) inaktivieren und somit die Onkogenese des SCAC katalysieren (7-9). Die Karzinogenese des MCC beruht meist auf genetischen Veränderungen, die durch ultraviolette Strahlung oder durch Infektion mit dem Merkelzell-Polyomavirus (MCPyV) induziert werden.

Bei SCAC und MCC führt die anhaltende Infektion mit HPV bzw. MCPyV zur vermehrten Bildung der Immuncheckpoint-Liganden PD-L1 und PD-L2. Diese Proteine werden in vielen Tumorzellen exprimiert und tragen zur Unterdrückung der Immunantwort bei (7, 10-13). Obwohl virale und mutierte Proteine potenziell antigene Ziele für das Immunsystem darstellen, gelingt es den Tumorzellen des SCAC und MCC sich durch den Mechanismus der Immunflucht einer Immunreaktion zu entgehen (9, 12).

Rolle des PD-1/PD-L1-Signalwegs bei der Immunflucht

Normalerweise erkennt und bekämpft das angeborene Immunsystem pathologisch veränderte Zellen wie Tumorzellen durch ein Zusammenspiel von angeborener und adaptiver Immunantwort. Immunogenetische Tumoren können jedoch Mechanismen einer Immunflucht entwickeln, wodurch die Effektivität der angeborenen Immunantwort eingeschränkt wird.

Eine zentrale Rolle spielt dabei die Interaktion zwischen dem PD-1-Rezeptor und seinen beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 (14). Der PD-1-Rezeptor wird auf Zellen des adaptiven Immunsystems exprimiert, insbesondere auf aktivierten T-Zellen, aber auch auf B-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) (14-17). PD-L1 wird vor allem auf Immunzellen wie Leukozyten und nicht-hämatopoetischen Zellen exprimiert, kann aber innerhalb der Tumormikroumgebung auch auf Parenchymzellen induziert werden (14, 15, 18, 19). PD-L2 kommt hauptsächlich auf Antigen-präsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen und Makrophagen vor. Seine Expression kann in anderen Immun- und Nicht-Immunzellen durch verschiedene Stimuli, wie in der Tumormikroumgebung vorhanden, induziert werden. Durch die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 wird eine inhibitorische Signalkaskade ausgelöst, die die Aktivierung und Funktion der T-Zellen unterdrückt (14-16). Dies ist im gesunden Organismus ein zentraler Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Balance zwischen Immunaktivität und Selbsttoleranz. Im Kontext der Tumorgenese wird so jedoch die Immunantwort blockiert (15, 20).

PD-1-vermittelte Immunflucht bei SCAC und MCC

Tumorzellen sind pathologisch veränderte Körperzellen. Sie entwickeln häufig die Fähigkeit, Immuncheckpoint-Signalwege zu nutzen, um sich vor der Erkennung und Zerstörung durch das Immunsystem zu schützen (20-24). Diese Immunflucht ist insbesondere dadurch charakterisiert, dass zunehmend T-Zellen ins Tumorgewebe rekrutiert werden. Dort werden sie jedoch durch die Bindung der Liganden PD-L1 und PD-L2 an den PD-1-Rezeptor in ihrer Funktion gehemmt. Dies führt zu einer Ansammlung erschöpfter T-Zellen im Tumorgewebe, was die Effektivität der Immunantwort und die Tumorbekämpfung durch das Immunsystem mindert (17).

Die inhibitorische PD-1/PD-L1-Signalkaskade spielt eine zentrale Rolle in der Therapie dieser Tumoren. Durch die PD-1-Inhibition wird gezielt in die Pathogenese dieser immunogenen Tumoren eingegriffen: Die Blockade der Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden verhindert die T-Zell-Erschöpfung. Dies ermöglicht eine effektive Reaktivierung der antitumoralen Immunantwort, indem erschöpfte T-Zellen funktionell wiederhergestellt oder durch neu rekrutierte, tumorreaktive T-Zellen ersetzt werden (17, 25).

Somit stärkt die PD-1-Inhibition die körpereigene Immunabwehr, indem sie die Infiltration von T-Zellen in das Tumorgewebe fördert und damit die antitumorale Antwort intensiviert. Die Blockade der Interaktion zwischen PD-1 und seinen Liganden stellt daher ein zentrales therapeutisches Ziel bei immunogenen Tumoren wie dem MCC und dem SCAC dar (22, 26-30). Bislang stand für diese Entitäten keine evidenzbasierte, zugelassene Therapie mittels PD-1-Inhibition zur Verfügung.

Wirkmechanismus von Retifanlimab

Pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil von Retifanlimab

Die Pharmakokinetik von Retifanlimab wurde anhand von klinischen Daten charakterisiert, die von 634 Patienten mit verschiedenen Tumorarten erhoben wurden (31). Anhand dieser Daten konnte ein dosisproportionales pharmakokinetisches Profil mit schneller Wirkstoffaufnahme und schnellem Wirkeintritt (maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 1,2 Stunden und einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 18,7 Tagen) für Retifanlimab gezeigt werden (31, 32). Mit einem Verteilungsvolumen von 6,05 Litern im Steady State zeigt Retifanlimab eine gute Verteilung in den Körpergeweben (31, 32). Im Vergleich dazu zeigte der PD-L1-Inhibitor Avelumab (Bavencio[®]) im Steady-State ein Verteilungsvolumen von nur 4,72 Litern (33). Die Pharmakokinetik war unabhängig von patientenbezogenen Faktoren: So veränderten Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Ethnie, Krebsart, Albuminspiegel, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status, Tumorlast, Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Status, Nierenfunktion oder leichte Leberfunktionsstörungen die Pharmakokinetik von Retifanlimab nicht in klinisch relevanter Weise (31, 32).

Retifanlimab zeigte zudem einen biexponentiellen Konzentrationsverlauf mit rascher Gewebediffusion und anschließender langsamer Elimination (31, 34). Dies ist ein Indiz für die langanhaltende Wirksamkeit von Retifanlimab. Bei allen klinischen Dosen von Retifanlimab wurde eine vollständige Sättigung des PD-1-Rezeptors auf T-Zellen erreicht, was auf eine hohe

Wirksamkeit hinweist und mit den Ergebnissen anderer PD-1-Inhibitoren übereinstimmt (35). Außerdem führte die Behandlung mit Retifanlimab zu einer schnellen Immunaktivierung, erkennbar an einem raschen Anstieg immunregulatorischer Zytokine und Chemokine im Serum (31). Die Behandlung mit Retifanlimab führte darüber hinaus zu einer Infiltration von T-Zellen in den Tumor und einer entzündlichen Signatur, was mit einem positiven klinischen Ansprechen in Zusammenhang steht (31). Diese Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen aus früheren Studien mit anderen PD-(L)1-Inhibitoren überein (3, 31, 36-38).

Synergistische Effekte von Retifanlimab und Chemotherapie

In klinischen Studien zeigte Retifanlimab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Chemotherapie eine hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit (31, 38). Besonders hervorzuheben ist der synergistische Effekt, der durch die Kombination von PD-1-Inhibitoren wie Retifanlimab mit Chemotherapie erzielt wird (2, 39). Die Chemotherapie löst den immunogenen Zelltod der Tumorzellen aus, wodurch vermehrt Tumorantigene aus dem Zellinneren freigesetzt werden. Diese Tumorantigene werden vom Immunsystem erkannt, was eine verstärkte Immunantwort zur Folge hat. Retifanlimab verbessert indes die Fähigkeit des Immunsystems, diese Antigene zu erkennen und leitet so eine zielgerichtete Immunantwort gegen die Tumorzellen ein (39). Die Chemotherapie verändert somit die Mikroumgebung des Tumors so, dass sie für die Immuntherapie empfänglicher wird, indem sie die Zahl und Funktion der Antigen-präsentierenden Zellen des Tumors erhöht und so die Immunantwort verstärkt (39-41).

Fazit

Retifanlimab ist die erste zugelassene Therapieoption für Patienten metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC und Patienten mit rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem MCC. Zudem steht mit Retifanlimab erstmals ein zugelassener PD-1-Inhibitor für Patienten mit metastasiertem MCC zur Verfügung, der sowohl den PD-L1- als auch den PD-L2-Signalweg adressiert. Die Immuntherapie mit Retifanlimab kann im Vergleich zur Chemotherapie allein eine länger anhaltende Immunreaktion hervorrufen, die über die Dauer der Behandlung hinaus anhält. Die Hemmung des PD-1-Rezeptors fördert die Entwicklung von Immunzellen mit tumorspezifischer Gedächtnisfunktion, was zu einer langfristigen Immunüberwachung führt. So kann das Immunsystem auch nach der Behandlung noch vorhandene Tumorzellen erkennen und eliminieren (42).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Produktinformation von Retifanlimab (ZYNYZ[®]) entnommen (32).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Retifanlimab wurden firmeneigene Unterlagen wie Studienberichte und Studienprotokolle sowie die aktuelle Produktinformation (SmPC) herangezogen (3, 31, 32, 38, 43-46). Ergänzend wurde eine orientierende Freihandsuche über PubMed und MEDLINE durchgeführt, um weitere relevante Fachliteratur zu identifizieren.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

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

1. Rao S, Anandappa G, Capdevila J, Dahan L, Evesque L, Kim S, et al. *A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in patients with squamous carcinoma of the anal canal who have progressed following platinum-based chemotherapy (PODIUM-202)*. ESMO Open. 2022;7(4):100529.
2. Rao S, Jones M, Bowman J, Tian C, Spano JP. *PODIUM-303/InterAACT 2: A phase III, global, randomized, double-blind study of retifanlimab or placebo plus carboplatin-paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma*. Front Oncol. 2022;12:935383.
3. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Report: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)*. 2025.
4. Becker JC, Beer AJ, DeTemple VK, Eigentler T, Flaig MJ, Gambichler T, et al. *S2k-Leitlinie - Merkelzellkarzinom - Update 2022*. J Dtsch Dermatol Ges. 2023;21(3):305–17.
5. Harms PH, K. L.; Moore, P. S.; DeCaprio, J. A.; Nghiem, P.; Wong, M. K. K.; Brownell, I. *The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities*. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):763–76.
6. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. *Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆)*. Ann Oncol. 2021;32(9):1087–100.
7. DKG. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) - S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen), Langversion 1.2, AWMF Registernummer: 081/004OL*. 2020.
8. Carr RM, Jin Z, Hubbard J. *Research on Anal Squamous Cell Carcinoma: Systemic Therapy Strategies for Anal Cancer*. Cancers (Basel). 2021;13(9).
9. Shamseddine AA, Burman B, Lee NY, Zamarin D, Riaz N. *Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers*. Cancer Discov. 2021;11(8):1896–912.
10. Wang Y, Du J, Gao Z, Sun H, Mei M, Wang Y, et al. *Evolving landscape of PD-L2: bring new light to checkpoint immunotherapy*. British Journal of Cancer. 2023;128(7):1196–207.
11. Baruah P, Bullenkamp J, Wilson POG, Lee M, Kaski JC, Dumitriu IE. *TLR9 Mediated Tumor-Stroma Interactions in Human Papilloma Virus (HPV)-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Up-Regulate PD-L1 and PD-L2*. Front Immunol. 2019;10:1644.
12. Huffman BM, Singh H, Ali LR, Horick N, Wang SJ, Hoffman MT, et al. *Biomarkers of pembrolizumab efficacy in advanced anal squamous cell carcinoma: analysis of a phase II clinical trial and a cohort of long-term responders*. J Immunother Cancer. 2024;12(1).
13. Bernardi MP, Ngan SY, Michael M, Lynch AC, Heriot AG, Ramsay RG, et al. *Molecular biology of anal squamous cell carcinoma: implications for future research and clinical intervention*. Lancet Oncol. 2015;16(16):e611–21.
14. Buchbinder EI, Desai A. *CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition*. Am J Clin Oncol. 2016;39(1):98–106.
15. Chen RY, Zhu Y, Shen YY, Xu QY, Tang HY, Cui NX, et al. *The role of PD-1 signaling in health and immune-related diseases*. Front Immunol. 2023;14:1163633.
16. Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, Boussiotis VA. *Revisiting the PD-1 pathway*. Science Advances. 2020;6(38):eabd2712.

17. Becker JC, Stang A, Schrama D, Ugurel S. *Merkel Cell Carcinoma: Integrating Epidemiology, Immunology, and Therapeutic Updates*. Am J Clin Dermatol. 2024;25(4):541–57.
18. Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, Pastor S, Truneh A, Nunès JA, et al. *PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1*. Int Immunol. 2010;22(8):651–60.
19. Wieland A, Rubinstein MP, Li Z. *PD-1-Targeted Immunotherapy: The Ligand Matters*. J Immunol. 2023;211(7):1065–6.
20. Chen Y, Pei Y, Luo J, Huang Z, Yu J, Meng X. *Looking for the Optimal PD-1/PD-L1 Inhibitor in Cancer Treatment: A Comparison in Basic Structure, Function, and Clinical Practice*. Front Immunol. 2020;11:1088.
21. Chen DS, Mellman I. *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. Immunity. 2013;39(1):1–10.
22. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med. 2012;366(26):2443–54.
23. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. *Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy*. Cancer Cell. 2015;27(4):450–61.
24. Yao S, Zhu Y, Chen L. *Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation*. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(2):130–46.
25. Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, Qi Y, Wang C, Kageyama R, et al. *Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade*. Nat Med. 2019;25(8):1251–9.
26. Chen L, Han X. *Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future*. J Clin Invest. 2015;125(9):3384–91.
27. Javed SA, Najmi A, Ahsan W, Zoghebi K. *Targeting PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibition for cancer immunotherapy: success and challenges*. Front Immunol. 2024;15:1383456.
28. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. *European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022*. Eur J Cancer. 2022;170:256–84.
29. Peters S, Kerr KM, Stahel R. *PD-1 blockade in advanced NSCLC: A focus on pembrolizumab*. Cancer Treat Rev. 2018;62:39–49.
30. Han Y, Liu D, Li L. *PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer*. Am J Cancer Res. 2020;10(3):727–42.
31. Incyte Biosciences Germany GmbH. *2.5 Clinical Overview (MCC)*. 2023.
32. EMA. *ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026*. 2026.
33. EMA. *BAVENCIO: EPAR - Produktinformation. Stand: Januar 2026*. 2026.
34. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Pharmaceutical Development Report (CPP-24.08.1): Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis of INCMGA00012 or Placebo in Participants With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal*. 2024.
35. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. *Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates*. J Clin Oncol. 2010;28(19):3167–75.

36. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, et al. *IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade*. J Clin Invest. 2017;127(8):2930–40.
37. Chen PL, Roh W, Reuben A, Cooper ZA, Spencer CN, Prieto PA, et al. *Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade*. Cancer Discov. 2016;6(8):827–37.
38. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Report: A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (PODIUM-303/InterAACT 2)*. 2024.
39. Mathew M, Enzler T, Shu CA, Rizvi NA. *Combining chemotherapy with PD-1 blockade in NSCLC*. Pharmacol Ther. 2018;186:130–7.
40. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. *Immunogenic cell death in cancer and infectious disease*. Nat Rev Immunol. 2017;17(2):97–111.
41. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. *Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion*. Science. 2011;331(6024):1565–70.
42. Gros A, Robbins PF, Yao X, Li YF, Turcotte S, Tran E, et al. *PD-1 identifies the patient-specific CD8⁺ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors*. J Clin Invest. 2014;124(5):2246–59.
43. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Protocol (Version 8): A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)* 2023.
44. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Statistical Analysis Plan Amendment 2: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)*. 2021.
45. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Protocol (Version 3): A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (PODIUM-303/InterAACT 2)*. 2022.
46. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Statistical Analysis Plan (Amendment 1): A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (PODIUM-303/InterAACT 2)*. 2022.