

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>)*

Incyte Biosciences Germany GmbH

## **Modul 3 A**

*ZYNYZ<sup>®</sup> wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) angewendet*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	90
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC (2017), 8. Edition .....	15
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC (2017), 8. Edition .....	15
Tabelle 3-3: Inzidenzrate für das Analkarzinom pro 100.000 Personen in Deutschland.....	26
Tabelle 3-4: Die Anzahl der Neuerkrankungen für das Analkarzinom in Deutschland im Jahr 2024 .....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der Neuerkrankungen des metastasierten oder inoperablen lokal rezidivierendem, SCAC in Deutschland (berechnet für das Jahr 2024) .....	32
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz in den Jahren 2024 bis 2030 .....	34
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	54
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosisanpassungen .....	61
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt wurden .....	72
Tabelle 3-18: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	82
Tabelle 3-19: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	82
Tabelle 3-20: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen.....	83
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	86
Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Anatomie des Anus und des Rektums .....	13
Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet. ....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AIN	engl. anal intraepithelial neoplasia, anale intraepitheliale Neoplasie
AJCC	engl. American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	engl. area under the curve, Fläche unter der Kurve
cm	Zentimeter
COMP	engl. Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomographie
ctDNA	engl. circulating tumor DNA, Zirkulierende Tumor-DNA
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	engl. deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	engl. European Public Assessment Report
ESMO	engl. European Society for Medical Oncology, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers 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.
EGFR	engl. epidermal growth factor receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	engl. high-grade squamous intraepithelial lesion, Hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion
IU	engl. international unit
KOF	Körperoberfläche
KOL	engl. key opinion leader
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	engl. microsatellite instability-high, Mikrosatelliteninstabilität
NIH	engl. National Cancer Institute
OLU	engl. Off-Label-Use
PD-(L)1	engl. programmed cell death (ligand) 1, Programmierter Zelltod Protein (Ligand)-1
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	engl. randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
SCAC	engl. squamous cell carcinoma of the anal canal, Plattenepithelkarzinom des Analkanals
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	engl. World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>) wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) angewendet (1). Das SCAC ist eine seltene Erkrankung und hat daher eine Ausweisung als „Orphan Disease“. Bei Retifanlimab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung. Am 3. Februar 2026 wurde zudem der Orphan-Drug-Status von Retifanlimab zur Behandlung

des SCAC durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt (EU/3/20/2343) (1-3).

Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Medikamenten mit Orphan-Drug-Status mit der Zulassung als belegt und es muss gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden (4, 5). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch für die Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Eine zVT muss dabei nicht aufgeführt werden (4). Die Zulassung im betreffenden Anwendungsgebiet und die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier beruhen auf der internationalen, multizentrischen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten (engl. randomized controlled trial, RCT), multizentrischen Phase-III-Studie PODIUM-303 (INCMGA 0012-303).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. EC. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.10.2020 über die Ausweisung des Arzneimittels "Retifanlimab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (SCAC). 2020.
3. COMP. EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for type II variation application: Zynyz (retifanlimab), Treatment of anal cancer, EU/3/20/2343. 2026.
4. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2025.
5. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2009.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Analkarzinome sind seltene, aber zunehmend relevante Tumorerkrankungen und machen etwa 2 % aller malignen Neubildungen des Gastrointestinaltrakts aus (1). Analkarzinome werden histologisch überwiegend als Plattenepithelkarzinome klassifiziert, die etwa 90 % aller Fälle ausmachen. Die verbleibenden 10 % entfallen auf andere histologische Subtypen wie Adenokarzinome, Melanome, neuroendokrine Tumoren und Lymphome (1-4). Klinisch und anatomisch wird zwischen Karzinomen des Analrandes und des Analkanals unterschieden. Diese Differenzierung ist insbesondere bei fortgeschrittener Tumorausdehnung oft nicht eindeutig möglich, da die Tumore jeweils von dem einen in den anderen Bereich hineingewachsen sein können (3). Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf Patienten deren SCAC der Analkanal-Schleimhaut zugerechnet wird, was die häufigste Variante des SCAC darstellt (2, 3).

Die Erkrankung betrifft häufiger Frauen als Männer. Bestimmte Risikogruppen, insbesondere immungeschwächte Personen (bspw. mit einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion), weisen eine erhöhte Inzidenz auf (3). In frühen Stadien bleibt das SCAC meist asymptomatisch (3, 5). Symptome wie rektale Blutungen, Schmerzen beim Stuhlgang oder tastbare Knoten treten häufig erst im fortgeschrittenen Verlauf auf, was eine frühzeitige Diagnose erschwert (3).

#### **Anatomische Grundlagen**

Der Analkanal ist der letzte Abschnitt des Darms und verbindet das Rektum mit der äußeren Körperoberfläche (6). Er ist etwa drei bis fünf Zentimeter lang und reicht vom oberen Rand des Beckenbodens bis zur sogenannten Linea anocutanea, dem distalen (näher am Körperäußeren) Übergang von der inneren Schleimhaut zur äußeren Haut (Abbildung 3-1) (1, 6). Der Analrand reicht etwa fünf Zentimeter über den Anus hinaus (1). Tumoren außerhalb dieses Bereichs gelten als perianale Karzinome (Hautkrebs) (1, 7).

### **Abgrenzung zwischen Analkanal- und Analrandkarzinomen**

Die Unterscheidung zwischen Tumoren des Analkanals und des Analrandes basiert auf ihrer genauen anatomischen Lage (3). Das SCAC sollte bei gespreizten Gesäßbacken nicht oder nur teilweise sichtbar sein. Analrandkarzinome hingegen sollten vollständig sichtbar im Bereich der äußeren Haut rund um den After liegen, meist innerhalb eines Radius von fünf Zentimetern. Die Abgrenzung zwischen Analkanal- und Analrandkarzinomen ist allerdings in der klinischen Praxis häufig erschwert. Insbesondere bei großen oder bei rezidivierenden Tumoren, bei denen der ursprüngliche Entstehungsort nach einer früheren Resektion nicht eindeutig nachvollziehbar ist, sind Karzinome des Analkanals und des Analrandes schwer zu trennen. Diese Unterscheidung ist in frühen Stadien relevant. Allerdings ist im metastasierten Stadium häufig der Primarius nicht mehr klar definierbar oder nach einer initialen Behandlung nicht mehr vorhanden, sodass dies bei der Behandlung gemäß Leitlinie keinen Unterschied macht (3).

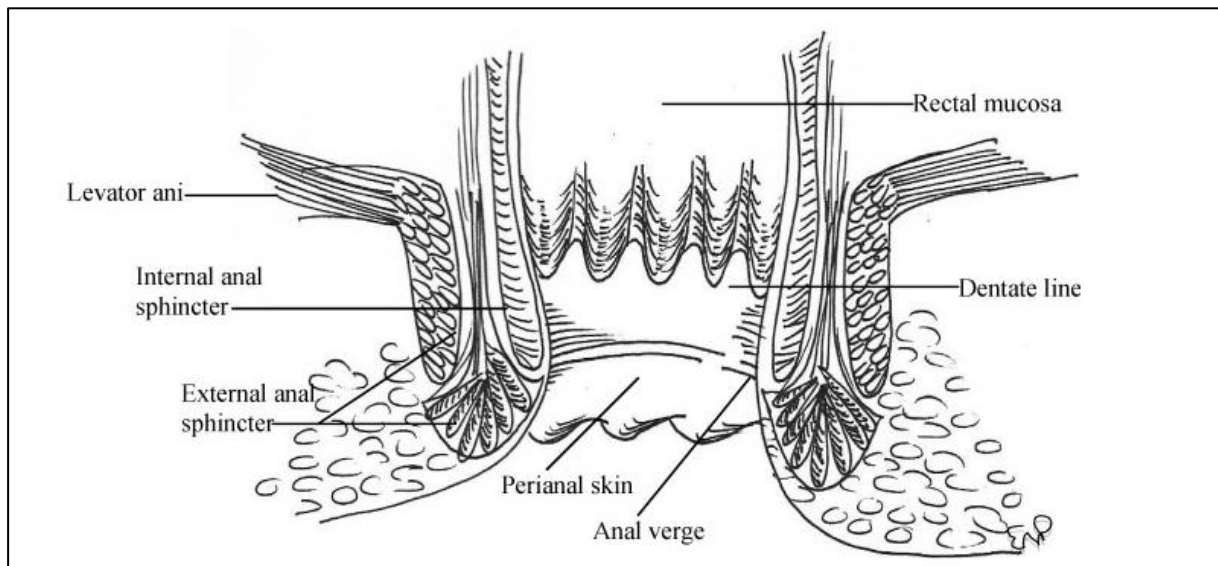


Abbildung 3-1: Anatomie des Anus und des Rektums nach Poggio et al. (8)

### **Ätiologie und Pathogenese des SCAC**

Die Ätiologie des SCAC ist in 80 % bis 85 % der Fälle auf eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zurückzuführen, insbesondere den Subtypen HPV16 und HPV18 (2, 3, 9). Diese Virustypen integrieren ihre genetische Information in die DNA (Desoxyribonukleinsäure) der Wirtszellen und führen über die Expression viraler Onkoproteine zu einer Hemmung wichtiger Tumorsuppressoren. In der Folge kommt es zu einer unkontrollierten Zellteilung, genetischer Instabilität und zur Entstehung struktureller Veränderungen der Zellen, die sich über die Zeit zu einem invasiven Karzinom entwickeln können (10). Die HPV-induzierte Transformation von Zellen des Analkanals beginnt häufig mit der sogenannten analen intraepithelialen Neoplasie (engl. anal intraepithelial neoplasia, AIN), einer präkanzerösen Veränderung des Epithels. Histologisch wird AIN in niedriggradige und hochgradige intraepitheliale Neoplasien unterteilt, wobei insbesondere die hochgradigen

Formen als besonders gefährdet für eine Krankheitsprogression gelten (2). Im weiteren Verlauf kann der Tumor lokal in umliegendes Gewebe eindringen, etwa in den Schließmuskel oder das Rektum, und sich über das Lymphsystem ausbreiten. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von AIN ist daher ein wichtiger Ansatz zur Vermeidung von Analkarzinomen (10).

## **Stadieneinteilung**

### ***Histologie***

Das SCAC entwickelt sich aus dem mehrschichtigen Plattenepithel des Analkanals, insbesondere in der Übergangszone nahe der Linea dentata, einer wichtigen histologischen Grenze wo Plattenepithel und Zylinderepithel aufeinandertreffen. Diese Zone ist besonders anfällig für dysplastische Veränderungen (6). Proximal, also näher am Körperinneren, liegt eine Schicht des für den Darm typischen Zylinderepithels (6). Dieses dient vorwiegend der Sekretion und Absorption. Distal zur Linea dentata liegt das mehrschichtige Plattenepithel, welches robuster ist und mechanischen Belastungen besser standhält (6). Zwischen den beiden Epithelschichten liegt eine etwa 6 bis 12 mm breite Übergangszone, in der verschiedene Zelltypen vorkommen (6). Die meisten Fälle von SCAC entstehen in dieser Übergangszone (1, 6, 11, 12). Häufig zeigt sich beim SCAC eine klare Plattenepithel-Differenzierung mit Verhornung (Keratinisierung) und interzellulären Brücken (Verbindungen zwischen den Zellen) (1).

Histologisch handelt es sich beim SCAC um eine maligne epitheliale Neoplasie, die durch zelluläre Atypien, eine erhöhte mitotische Aktivität sowie invasives Wachstum in das umgebende Gewebe gekennzeichnet ist. Die Tumorzellen können unterschiedliche Merkmale aufweisen und variieren hinsichtlich ihres Differenzierungsgrads. Obwohl in der Literatur verschiedene histologische Subtypen beschrieben werden (z. B. basaloide oder kloakogene Karzinome), besitzen diese Klassifikationen nach aktuellem Stand der Evidenz keine therapeutische Relevanz und beeinflussen die klinische Entscheidungsfindung daher nicht (2). Die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation, WHO) fasst daher alle Subtypen unter dem Begriff Plattenepithelkarzinom zusammen (13).

Das SCAC zeigt eine ausgeprägte Tendenz zur lokalen Infiltration benachbarter Strukturen (3). Die Ausbreitung von Tumorzellen über das Lymphsystem beim SCAC hängt maßgeblich von der Lokalisation des Tumors ab (3, 10). Distal der Linea dentata liegende Tumore streuen bevorzugt in Richtung der Leistengegend (10). Liegt der Tumor proximal der Linea dentata, erfolgt die Drainage in Lymphknoten in der Umgebung des Anus und des Rektums (perirektal und anorektal) und in die Lymphknoten des Beckenbereiches (10). 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 (3).

### ***Klassifikation***

Die Stadieneinteilung soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie zu Analkarzinomen anhand der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) erfolgen (Tabelle 3-2) (1, 3). Die Klassifikation der AJCC basiert auf der Beschreibung der Größe und der anatomischen

Ausbreitung von Tumoren anhand der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung (T-Status), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N-Status) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Status) (Tabelle 3-1).

Die Stadien I und II beziehen sich ausschließlich auf die Größe des Primärtumors ( $\leq$  oder  $> 2$  cm), während sich das Stadium III (lokal fortgeschritten) durch die Beteiligung regionaler Lymphknoten definiert ist. Stadium IV zeichnet sich durch Fernmetastasen aus, die sich über die regionalen Lymphknoten hinaus ausgebreitet haben (1, 3).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Analkarzinoms nach AJCC (2017), 8. Edition

TNM	Definition
<b>Definition des Primärtumors (T)</b>	
TX	Primärtumor nicht beurteilt
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (engl. high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) (zuvor bezeichnet als Carcinoma <i>in situ</i> , Morbus Bowen, anale intraepitheliale Neoplasie II-III, high-grade AIN)
T1	Tumor $\leq 2$ cm
T2	Tumor $> 2$ und $\leq 5$ cm
T3	Tumor $> 5$ cm
T4	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in benachbarte Organe, z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase
<b>Definition der regionären Lymphknoten (N)</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten, Lymphknoten der Arteria iliaca interna oder der Arteria iliaca externa
N1a	Metastasen in inguinalen, mesorektalen Lymphknoten oder Lymphknoten der Arteria iliaca interna
N1b	Metastasen in Lymphknoten der Arteria iliaca externa
N1c	Metastasen in Lymphknoten der Arteria iliaca externa sowie N1a-Lymphknoten
<b>Definition der Fernmetastasen (M)</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (3)	

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Analkarzinoms nach AJCC (2017), 8. Edition

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0

Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	T3, T4	N1	M0
IV	jegliches T	jegliches N	M1

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (3)

### Risikofaktoren

Das SCAC betrifft überwiegend Personen im mittleren bis höheren Lebensalter, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (1, 14-16). Die Inzidenz des SCAC steigt mit einem Lebensalter ab etwa 40 Jahren deutlich an (1, 16). Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Analkarzinoms gilt eine HPV-Infektion (1, 14, 17, 18).

Verschiedene Faktoren begünstigen die Persistenz einer HPV-Infektion und erhöhen damit das Risiko einer malignen Transformation. Als relevante Einflussgrößen sind eine Vorgeschichte mit anogenitalen Warzen oder anderen HPV-assoziierten Tumoren zu nennen (1, 17, 19). Auch kann sich Tabakkonsum negativ auf die Immunabwehr auswirken, wodurch ungünstige Krankheitsverläufe gefördert werden können (19-22). Histologisch betrachtet stellt zudem das Auftreten einer AIN einen Risikofaktor für die Entstehung des SCAC dar (3, 23). Häufiger ungeschützter Analverkehr und eine hohe Anzahl an Sexualpartnern scheinen das Risiko einer chronischen HPV-Infektion zu erhöhen (1-3, 24).

Da es sich beim SCAC um eine immunbedingte Tumorerkrankung handelt, zählt neben der HPV-Infektion eine HIV-Infektion zu den wichtigsten Risikofaktoren, insbesondere aufgrund der infolgedessen verringerten Anzahl bestimmter Immunzellen (z. B. CD4<sup>+</sup> T-Helferzellen) (1, 2, 22, 25). Analog ist auch eine Immunsuppression, wie beispielsweise nach Organtransplantationen oder bei Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Crohn), ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines SCAC (1, 3). Bislang konnte kein Biomarker zuverlässig mit einem Therapieansprechen korreliert werden (26-30).

Bei fortgeschrittener Tumorausdehnung kann eine vollständige oder teilweise maligne intestinale Obstruktion auftreten (3). Sie entsteht durch die tumorbedingte Einengung oder Verlegung des Darmlumens und äußert sich typischerweise in Übelkeit, Erbrechen und abdominellen Schmerzen. Auch ein Druck- oder Fremdkörpergefühl im Rektum sowie Schmerzen beim Stuhlgang können auftreten (3, 5, 8). In späteren Stadien sind oft Knoten oder Verhärtungen im Analsbereich tastbar, begleitet von Veränderungen der Stuhlgewohnheiten, Stuhlinkontinenz oder schmerzhaftem Stuhltrieb ohne Stuhlentleerung (Tenesmen) (5, 31). In Stadien, in denen der Tumor in Lymphknoten zu metastasieren beginnt, können vergrößerte, in

der Leistengegend befindliche Lymphknoten tastbar sein. Infiltriert der Tumor die Haut oder Weichteile der Patienten können zudem maligne Wunden entstehen. Diese gehen wiederum häufig mit Symptomen wie Schmerzen, Geruchsbildung, Austritt von Wundflüssigkeit, Blutungen oder Juckreiz einher (3).

Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Analkarzinom treten häufig komplexe Komplikationen auf. Dazu zählen das tumoröse Einwachsen und die damit verbundene funktionelle Beeinträchtigung benachbarter Organe wie Prostata, Genitale und Perineum sowie die Bildung von Abszessen und Fisteln (3). Auch Lymphknotenmetastasen in der Leistengegend können zu lokalen Komplikationen führen. Ein häufiges Problem stellt die gestörte Darmentleerung dar, insbesondere wenn kein Stoma angelegt wurde. Zusätzlich kommt es zu rezidivierenden Blutungen, die durch lokale Maßnahmen oft nur unzureichend kontrollierbar sind. Die ausgeprägte Tumorausdehnung führt nicht selten zu erheblichen psychischen Belastungen, die eine multidimensionale palliative Betreuung erforderlich machen (3).

Zusätzlich zur Symptomatik kann das nicht-heilbare SCAC mit einer erheblichen psychosozialen Belastung verbunden sein: Angst und Depression sind dabei häufige Symptome und resultieren aus der Unheilbarkeit der Erkrankung. Zudem können spezifische Ängste in Bezug auf vorhandene oder befürchtete Symptome, auf spezielle Behandlungen, auf die Sterbephase oder auf Belastungen für die Angehörigen auftreten (3). Die Patienten berichten zudem über anhaltende Einschränkungen in zentralen Lebensbereichen (32, 33). Besonders betroffen sind die Darm-, Harn- und Sexualfunktion. Auch Fatigue, Schlafstörungen und psychosoziale Belastungen wie Angst, Scham und soziale Isolation sind verbreitet (33).

### **Diagnostik**

Die Diagnostik des SCAC erfolgt gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Analkarzinom auf Grundlage eines breiten Expertenkonsenses (3). Die von der deutschen Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen entsprechen dabei weitestgehend den Empfehlungen internationaler Leitlinien (2, 10).

Bei klinischem Verdacht auf ein SCAC soll zunächst eine ausführliche Anamnese erfolgen und dabei besonderes Augenmerk auf Risikofaktoren gelegt werden. Eine Testung des HIV-Status wird empfohlen, sofern dieser unbekannt ist. An die Anamnese soll sich eine vollständige körperliche Untersuchung anschließen, mit Fokus auf die Analregion und die in der Leistengegend befindlichen Lymphknoten (3).

Im Rahmen der proktologischen Diagnostik sollen eine digitale rektale Untersuchung sowie eine Proktoskopie durchgeführt werden. Ergänzend können eine Rektoskopie, anale Endosonographie oder Kolposkopie indiziert sein. Der Tumor ist hinsichtlich Lokalisation, maximalem Durchmesser, intra- und perianaler Ausdehnung sowie Beweglichkeit zu beurteilen (3).

Die histologische Sicherung eines Plattenepithelkarzinoms anhand einer Biopsie ist essenziell, da differenzialdiagnostisch auch andere Tumorentitäten wie Adenokarzinome, Melanome,

gastrointestinale Stromatumoren, neuroendokrine Tumoren oder Lymphome in Betracht kommen (1, 2). Bei unklarer Histologie oder hochgradiger intraepithelialer Neoplasie in der Vorbiopsie wird eine R0-Exzision mit 0,5 cm Sicherheitsabstand empfohlen, auch bei größeren Läsionen ohne Infiltration. Bei gut mobilisierbaren Analkanalkarzinomen von  $\leq 2$  cm ohne Sphinkterinfiltration kann eine R0-Exzision ebenfalls erwogen werden. Liegt eine Infiltration des Sphinkters oder benachbarter Strukturen vor, soll ausschließlich eine bioptische Sicherung erfolgen (3).

Zur bildgebenden Diagnostik werden multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens, Positronen-Emissions-Tomographie (PET) / Computertomographie (CT) oder ein CT des Beckens eingesetzt. Bei Verdacht auf Fernmetastasen sollen ein CT von Thorax und Abdomen oder alternativ ein PET/CT durchgeführt werden. Eine anale Endosonographie sowie eine abdominelle Sonographie können ergänzend erfolgen (3).

Ein Screening auf SCAC wird derzeit nur für definierte Risikogruppen empfohlen (2, 3, 10, 34). Es existieren keine spezifischen Biomarker, die eine eindeutige Diagnose ermöglichen. Auch eine regelhafte Testung des programmierten Zelltod Protein (Ligand)-1 (engl. programmed cell death (ligand) 1, PD-(L)1)-Status beim SCAC wird derzeit von der deutschen und den internationalen Leitlinien nicht empfohlen (2, 3, 10, 34).

Trotz klar definierter diagnostischer Schritte gestaltet sich die Diagnosestellung in der klinischen Praxis häufig schwierig. Die unspezifische Symptomatik führt nicht selten zu Fehldiagnosen und diagnostischen Verzögerungen, insbesondere wenn keine digitale rektale Untersuchung erfolgt. In einer Studie berichteten etwa die Hälfte der Patienten, dass bei der Erstvorstellung keine digitale rektale Untersuchung durchgeführt wurde; über ein Viertel erhielten fälschlicherweise die Diagnose Hämorrhoidalleiden (31). Die Dauer der Symptomatik bis zur ärztlichen Vorstellung variiert, beträgt jedoch häufig mehrere Wochen bis Monate (35). Neben der zunächst oft unspezifischen Symptomatik sind Verzögerungen nicht selten auf Schamgefühle oder die Bagatellisierung der Beschwerden durch die Betroffenen zurückzuführen (33). Zudem kann die Abgrenzung zwischen Analkanal- und Analrandkarzinom, insbesondere im rezidivierenden oder lokal fortgeschrittenen Stadium, erschwert sein, etwa bei ausgedehnten Tumoren oder nach vorangegangener Resektion (3, 10).

### **Prognose und Mortalität**

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Analkarzinom handelt es sich beim inoperablen, lokal rezidivierenden oder metastasierten Analkarzinom um eine nicht heilbare Erkrankung (3). Die Prognose von Patienten mit SCAC hängt maßgeblich vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ab (1, 3, 25, 27, 36). Dabei spielen sowohl die Tumorgöße (T-Stadium), als auch das Ausmaß der Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) eine wichtige Rolle. Ein T4/N0-Stadium sowie die Stadien N1-3 sind mit einem erhöhten Risiko für Therapieversagen, lokale Rezidive und der Notwendigkeit einer Kolostomie assoziiert (10, 37, 38).

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 (1, 3). Besonders gefährdet sind Patienten

mit lokal fortgeschrittener Erkrankung, etwa bei T3/T4-Tumoren oder Lymphknotenbefall. Auch unzureichende Adhärenz gegenüber Radiochemotherapie, beispielsweise durch Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen, Auslassen des zweiten Chemotherapie-Zyklus oder Behandlungsverzögerungen scheinen mit einer mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert zu sein (1, 39).

Während in frühen Stadien des Analkarzinoms die in der Literatur berichtete 5-Jahres-Überlebensrate noch bei etwa 80 % liegt, sinkt diese bei fortgeschrittenen Stadien mit Beteiligung der Lymphknoten auf etwa 60 % (1, 10, 36). In metastasierten Stadien (M1) überleben die meisten Patienten weniger als zwei Jahre, die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei diesen Patienten bei nur noch etwa 30 % (2, 10, 40). Nach Progression unter Erstlinientherapie sind die Behandlungsoptionen begrenzt und das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapien ist oft gering (3, 41-45).

Neben dem Tumorstadium werden in der aktuellen Literatur verschiedene weitere potenzielle prognostische Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Krankheitskontrolle bei Patienten mit Analkarzinom beschrieben (3, 10, 46). Dazu zählen unter anderem die perineurale Invasion, Ulzeration, die Schrittrandfreiheit bei operativem Vorgehen, der histopathologische Differenzierungsgrad, das Ausmaß der betroffenen Zirkumferenz des Analkanals, das Alter sowie das biologische Geschlecht der Patienten (3). Auch der HPV-, HIV- und PD-L1-Status werden als potenzielle prognostische Biomarker diskutiert (26). All diese Faktoren haben jedoch keine prädiktive Relevanz für die Therapieentscheidung von Patienten, bei denen ein lokales oder loko-regionales Vorgehen nicht in Frage kommt und die daher gemäß Leitlinie mit einer systemischen Therapie behandelt werden müssen (3).

Insgesamt ist die Evidenzlage zu diesen Faktoren bislang sehr heterogen. Insbesondere retrospektive Studiendesigns, kleine Fallzahlen und methodische Unterschiede erschweren eine belastbare Bewertung. Vor dem Hintergrund dieser uneinheitlichen Datenlage erscheint eine standardisierte Berücksichtigung prognostischer Faktoren im klinischen Alltag schwierig.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation von Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>) umfasst die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (47).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

#### **Derzeitiger Versorgungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet**

Während in frühen Stadien des SCAC häufig noch die operative Entfernung des Tumors und einzelner Läsionen im Vordergrund der Behandlung steht, kommt diese Behandlung für die Patienten in der Zielpopulation von Retifanlimab nicht mehr infrage. Ziel einer Behandlung ist es die Krankheitsprogression zu verlangsamen und damit das Überleben bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität zu verlängern (3, 48).

Die Behandlungsplanung soll gemäß der deutschen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2020 im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen. Die Therapie ist abhängig vom Krankheitsstadium. Für Patienten mit residualen Analkarzinomen steht primär die chirurgische Resektion des Tumors im Vordergrund. Dieses Vorgehen ist für frühe Stadien relevant, liegt jedoch außerhalb des hier betrachteten Anwendungsgebiets. Ist eine Operation nicht möglich oder keine vollständige (R0-) Resektion erreichbar, sollte nach vorausgegangener Radiochemotherapie ein individuell abgestimmtes Therapiekonzept angeboten werden. Laut der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (engl. European society for medical oncology, ESMO) sollen Patienten mit inoperablem lokal rezidivierendem Analkarzinom wie Patienten mit Fernmetastasen behandelt werden (2). Ziel ist die Lebensverlängerung und Symptomkontrolle, wobei systemische Chemotherapien zum Einsatz kommen (3). Auch Strahlentherapien oder kombinierte Radiochemotherapien können grundsätzlich in Betracht gezogen werden, sind jedoch bei vorbehandelten Patienten meist nicht erneut durchführbar.

Für Patienten mit metastasiertem Analkarzinom empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine platinbasierte Chemotherapie, da kein spezifisches Regime für das metastasierte Analkarzinom zugelassen ist (3). Empfohlene Kombinationen umfassen Cisplatin mit 5-Fluouracil (5-FU) oder Capecitabin und Cisplatin mit Docetaxel (2, 3, 10). In einer internationalen, randomisierten Phase-II-Studie zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten einer Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gegenüber einer Kombination aus Cisplatin mit 5-FU (2, 49). Diese Kombination ist daher ein definierter Behandlungsstandard (2, 10). Eine erneute Radiotherapie oder kombinierte Radiochemotherapien nach Rezidiv

werden nur noch in Ausnahmefällen in Betracht gezogen, da das hohe Risiko für toxische Nebenwirkungen am bereits bestrahlten Gewebe hoch ist.

Immuntherapien wie Pembrolizumab oder Nivolumab sind für die Therapie der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht zugelassen und werden daher ausschließlich im Off-Label-Use (OLU) angewendet. Die verfügbare Evidenz für eine solche Immuntherapie stammt aus kleinen, nicht-vergleichenden Studien, die vor allem Patienten in späteren Therapielinien einschlossen (3, 9, 10). Auch für die Verwendung von Kombinationen aus Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (engl. epidermal growth factor receptor, EGFR) mit Chemotherapie liegen zum derzeitigen Stand nur kleine, nicht-vergleichende retrospektive Beobachtungsstudien vor (3). Diese schlossen vorwiegend Patienten mit einer vorangegangenen systemischen Vortherapie ein. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft für den Einsatz von Immuntherapien und anderer Therapien wie EGFR-Inhibitoren in der Erstlinie begrenzt, weshalb eine Zulassung für dieses Anwendungsgebiet bislang nicht erfolgte. Dennoch wird der Einsatz dieser Therapien mangels Alternativen in späteren Therapielinien empfohlen (2, 3, 10).

Unabhängig von einer tumorspezifischen Therapie soll Patienten mit nicht heilbarem SCAC eine Palliativversorgung angeboten werden (3, 48). Ziel ist die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten und ihren Angehörigen durch eine ganzheitliche Betreuung (3, 48). Bei komplexeren Verläufen erfolgt die Einbindung spezialisierter Palliativdienste, zur besseren Symptomkontrolle und psychosoziale Unterstützung (3, 48).

### ***Limitationen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind bislang keine spezifischen Therapien zugelassen. Üblicherweise kommen für die Therapie der betroffenen Patienten Chemotherapien im OLU zum Einsatz. Zudem existieren bislang keine validierten Biomarker, die eine Vorhersage des Therapieerfolgs ermöglichen würden. Infolgedessen spielen potenzielle Biomarker wie beispielsweise der HPV- oder PD-L1-Status aktuell keine Rolle bei der Therapieentscheidung (25, 26).

### ***Chemotherapien***

Platinbasierte Chemotherapien gelten derzeit als Therapiestandard für das metastasierte SCAC (2, 3, 10). Dabei wird insbesondere eine Kombination von Carboplatin und Paclitaxel eingesetzt, welche in einer randomisierten kontrollierten Studie einen Behandlungsvorteil gegenüber einer Kombination aus Cisplatin und 5-FU zeigte (2, 49). Der Empfehlungsgrad der deutschen S3-Leitlinie zugunsten einer systemischen Chemotherapie ist aufgrund des geringen Evidenzgrades lediglich gering (3). Das größte Problem für eine evidenzbasierte Therapieempfehlung stellen die häufig Chemotherapie-refraktären Tumoren dar: Bis zu einem Drittel der Patienten spricht nicht auf die Behandlung an (50).

Auch wenn Tumoren initial auf eine Chemotherapie ansprechen, ist die Ansprechdauer häufig begrenzt (51-54). Verfügbare Publikationen deuten darauf hin, dass insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung die Dauer des Ansprechens eine zentrale Herausforderung bleibt (55, 56). Dies wird durch berichtete Rezidivraten unterstrichen: Innerhalb von fünf Jahren treten

bei etwa einem Drittel der Patienten loko-regionale Rückfälle auf, während Fernmetastasen bei bis zu 20 % der Betroffenen beobachtet werden (38, 57, 58).

### *Immuntherapien*

Auch Immuncheckpoint-Inhibitoren sind derzeit nicht für SCAC zugelassen. Daher werden PD-(L)1-Inhibitoren in der Praxis lediglich im OLU eingesetzt. Der Einsatz erfolgt mit niedrigem Evidenzgrad, da die verfügbaren Studien deutliche Limitationen aufweisen: Es handelt sich um sehr kleine, nicht randomisierte Studien oder Fallserien. Zudem wurden meist ausschließlich Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens eine systemische Vorbehandlung erhalten hatten, die Evidenz bezieht sich also nur auf die zweite oder spätere Therapielinien (3, 9, 41, 42, 59).

### **Therapeutischer Bedarf**

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Analkarzinom handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet des inoperablen lokal rezidivierenden oder metastasierten SCAC um eine nicht heilbare Erkrankung (3).

Das SCAC bleibt 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 (3, 5, 8, 31). Jede Krankheitsprogression geht mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose einher. Insgesamt überleben nur etwa ein Drittel der Patienten mehr als fünf Jahre nach Diagnosestellung (2, 10, 40). 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 (1-3, 10). Vor diesem Hintergrund besteht ein Bedarf an wirksamen systemischen Therapien, welche die Krankheit stabilisieren und das Überleben verbessern.

Der Erhalt der Lebensqualität der Patienten stellt ein wichtiges palliatives Therapieziel dar. Dieses Therapieziel wird allerdings oft nicht erreicht: Die Lebensqualität von Patienten mit SCAC ist durch die Erkrankung und die unzureichende Behandlung mit den vorhandenen Therapieansätzen häufig erheblich beeinträchtigt (3, 32, 33). 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 (33). Der Kontrollverlust über die Ausscheidungsfunktionen wird von den Patienten besonders belastend erlebt und geht häufig mit ausgeprägten Schamgefühlen und Verunsicherung einher (60). Probleme bei der Stuhlentleerung veranlassen viele Patienten dazu, sich aus dem öffentlichen Leben zurückziehen und ihren Alltag auf die eigene Wohnung zu beschränken, was die soziale Teilhabe weiter einschränkt (60). Darüber hinaus berichten Patienten über eine ausgeprägte psychosoziale Belastung und soziale Stigmatisierung, die nicht nur das subjektive

Wohlbefinden beeinträchtigt, sondern auch zu diagnostischen Verzögerungen mit negativen Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse führen kann (1, 3, 25, 27, 33, 36). Neben den körperlichen und psychosozialen Belastungen berichten viele Betroffene auch von einem Mangel an öffentlichem Bewusstsein und Aufklärung über Analkarzinome („Awareness“), was zu einer verspäteten Diagnose und zusätzlicher Stigmatisierung beitragen kann (33). 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 (33). Die bisher verfügbaren Therapieoptionen für das inoperable lokal rezidivierende oder metastasierte SCAC sind stark eingeschränkt (2, 3, 10). 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. Die Evidenzbasis für die in den Leitlinien beschriebenen Immuntherapien bezieht sich vorwiegend auf spätere Therapielinien und ist von geringem Evidenzgrad. Sie stützt sich überwiegend auf kleine Phase-I- oder Phase-II-Studien sowie retrospektive Fallserien, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt (2, 3, 10). Aufgrund fehlender evidenzbasierter Therapieoptionen bleibt häufig lediglich die Möglichkeit einer palliativen Behandlung, deren Ziel es ist, das Leiden der Patienten am Lebensende zu lindern und die Krankheitsprogression zu verzögern (3, 48). 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 (33).

Insgesamt 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. Prospektive, vergleichende Studien sind essenziell, um die Versorgungssituation nachhaltig zu verbessern und evidenzbasierte Therapieentscheidungen zu ermöglichen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Retifanlimab**

Bislang standen für das fortgeschrittene SCAC keine zugelassenen zielgerichteten Therapien mit belastbarer Evidenz aus randomisierten Studien zur Verfügung. Mit Retifanlimab und den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie PODIUM-303, in der 308 Patienten eingeschlossen wurden, liegt erstmals ein Wirkstoff mit hochwertiger Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit einer zielgerichteten Therapie zur Behandlung von SCAC vor (47). 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 progressionsfreie Überleben (engl. progression free survival, PFS) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant verlängert (siehe Modul 4) (9, 61). So zeigten sich klinisch relevante Vorteile im Gesamtüberleben zugunsten der Kombinationstherapie: Patienten, die Retifanlimab in Kombination mit Chemotherapie erhielten, lebten 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 (9, 61).

Retifanlimab weist ein gut handhabbares Sicherheitsprofil auf, welches mit charakteristischen Profilen anderer PD-(L)1-Inhibitoren vergleichbar ist (61). In bisherigen Studien wurden keine über das Sicherheitsprofil anderer PD-(L)1-Inhibitoren hinausgehenden unerwünschten Ereignisse (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 zur Verfügung (47). 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. Dies ist unter anderem der mangelnden Awareness über Analkarzinome und der psychosozialen Belastung geschuldet. Retifanlimab adressiert damit nicht nur den medizinischen Bedarf nach einem verlängerten Überleben und verbesserter Krankheitskontrolle, sondern auch die Patientenwünsche nach einer zielgerichteten Therapieoption.

Mit der Zulassung von Retifanlimab wird eine bedeutende Versorgungslücke in einer schwer therapierbaren seltenen Erkrankung mit schlechter Prognose adressiert.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

Retifanlimab ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder rezidivierendem lokal fortgeschrittenem SCAC indiziert, bei denen eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt (47). SCAC ist nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments eine seltene Erkrankung (62, 63).

### Prävalenz

Laut Angaben des Deutschen Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD, 2022) betrug die altersstandardisierte 5-Jahres-Prävalenzrate für das Analkarzinom (ICD-10-C21) in Deutschland insgesamt 8.800 je 100.000 Personen (5.800 Frauen und 3.000 Männer) (64). Die Anzahl der prävalenten Patienten mit Analkarzinom wurde im vorliegenden Dossier nicht bestimmt, da Retifanlimab ausschließlich für die Erstlinienbehandlung zugelassen ist. Alle derzeit prävalenten Patienten, die bereits eine systemische Therapie des SCAC erhalten haben, gehören daher nicht zur Zielpopulation von Retifanlimab. Aufgrund der hohen Mortalität und Progressionsrate bei SCAC verbleiben die Patienten jedoch häufig nicht lange in der Erstlinie. Daher ist davon auszugehen, dass der Großteil der prävalenten Patienten bereits durch die jährliche Inzidenz abgedeckt wird. Vor diesem Hintergrund wurde für Retifanlimab keine Prävalenzberechnung vorgenommen. Stattdessen basiert die Abschätzung der Zielpopulation ausschließlich auf der auf der modellierten 5-Jahres-Inzidenz für die Erstlinientherapie.

### Inzidenz

Da direkte Inzidenzraten für SCAC in Deutschland nicht vorhanden sind, wurde die Inzidenz indirekt ermittelt: Zunächst wurden Publikationen zur Inzidenz des Analkarzinoms ausgewertet und daraus anteilig die Inzidenz des SCAC berechnet. Das ZfKD weist für das Jahr 2022 2.574 neue Fälle von Analkarzinomen (ICD-10-C21) auf. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für das Analkarzinom lag bei 2,4 pro 100.000 Frauen und 1,6 pro 100.000 Männer in Deutschland (64). Mignozzi et al. (2024) analysierten bevölkerungsbasierte Krebsregisterdaten der internationalen Agentur für Recherche an Krebs (engl. Cancer Incidence in Five Continents, IARC) Datenbank, um die Inzidenz für das Analkarzinom anhand des ICD-10-Codes C21 zu erhalten. Die altersstandardisierten Inzidenzraten betrug in Deutschland für Männer 1,65 pro 100.000 und für Frauen 2,16 pro 100.000 Menschen zwischen 2008 und 2012 (65).

Anhand der vorliegenden Publikationen wurde für das Analkarzinom eine **Inzidenzrate von 1,9 bis 2,0 pro 100.000 Personen** in Deutschland bestimmt (Tabelle 3-3) (64, 65). Bezogen auf 83.555.478 Einwohner in Deutschland im Jahr 2024, entspricht dies **1.595 bis 1.675 neuerkrankten Patienten mit Analkarzinom** in Deutschland (Tabelle 3-4) (66).

Tabelle 3-3: Inzidenzrate für das Analkarzinom pro 100.000 Personen in Deutschland

Quelle	Jahr	Inzidenz pro 100.000 (Männer)	Inzidenz pro 100.000 (Frauen)	Inzidenz (Gesamt) <sup>1</sup>
ZfKD (2022) (64)	2022	1,6	2,4	2,0
Mignozzi et al. (2024) (65)	2023	1,6	2,2	1,9

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (67)

Tabelle 3-4: Die Anzahl der Neuerkrankungen für das Analkarzinom in Deutschland im Jahr 2024

Schritt	Quelle	Jahr	Einwohnerzahl <sup>a</sup>	Untergrenze	Obergrenze
<b>Schritt 1: Inzidenzrate für das Analkarzinom in Deutschland (pro 100.000)</b>					
1	ZfKD (2022) (64) Mignozzi et al. (2024) (65)	Inzidenzrate <sup>a,b</sup>	-	1,9	2,0
<b>Schritt 2: Gesamtanzahl der neuerkrankten Patienten mit Analkarzinom</b>					
2	DESTATIS (2025) (66)	2024	83.555.478	1.595	1.675

a: Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte mit den nicht gerundeten Zahlen.  
b: Die Inzidenzrate ist als Unter- und Obergrenze pro 100.000 dargestellt.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (67)

Um die Anzahl der Neuerkrankungen für SCAC in Deutschland zu berechnen, wurde der Anteil an SCAC von Analkarzinomen aus der deutschen S3-Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) herangezogen (3). Diese gibt an, dass Plattenepithelkarzinome mit über 90 % aller Fälle die häufigste Entität des Analkarzinoms darstellte (3). Für das Jahr 2024 wurde dementsprechend ausgehend von 1.595 bis 1.675 Patienten mit Analkarzinom eine Spanne von insgesamt **1.435 bis 1.508 Patienten mit analem Plattenepithelkarzinom** (im Folgenden bezeichnet als „SCAC-Patienten“) ermittelt.

Obwohl die anatomische Unterscheidung zwischen Karzinomen des Analkanals und des Analrandes in der Theorie klar definiert ist, zeigt sich in der klinischen Praxis eine erhebliche diagnostische Überlappung. Die genaue Lokalisation des Tumors ist häufig schwierig zu bestimmen, insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren, die beide Regionen infiltrieren (3). Bildgebende Verfahren und klinische Untersuchungen liefern nicht immer eindeutige Ergebnisse, was die Zuordnung erschwert. Zudem ist die histopathologische Charakterisierung entscheidender für die Therapieplanung als die exakte anatomische Lage. Das Plattenepithelkarzinom kann in beiden Regionen auftreten und wird therapeutisch ähnlich behandelt (3). Deshalb wird keine entsprechende Unterscheidung für die vorliegende epidemiologische Modellierung vorgenommen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Retifanlimab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) angewendet	480 - 783	428 - 699
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (67)		

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

## Epidemiologisches Modell zur Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet

Das rechnerische Vorgehen zur Herleitung der Größe der Zielpopulationen ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Im Folgenden wird das Vorgehen im Detail beschrieben (Abbildung 3-2).

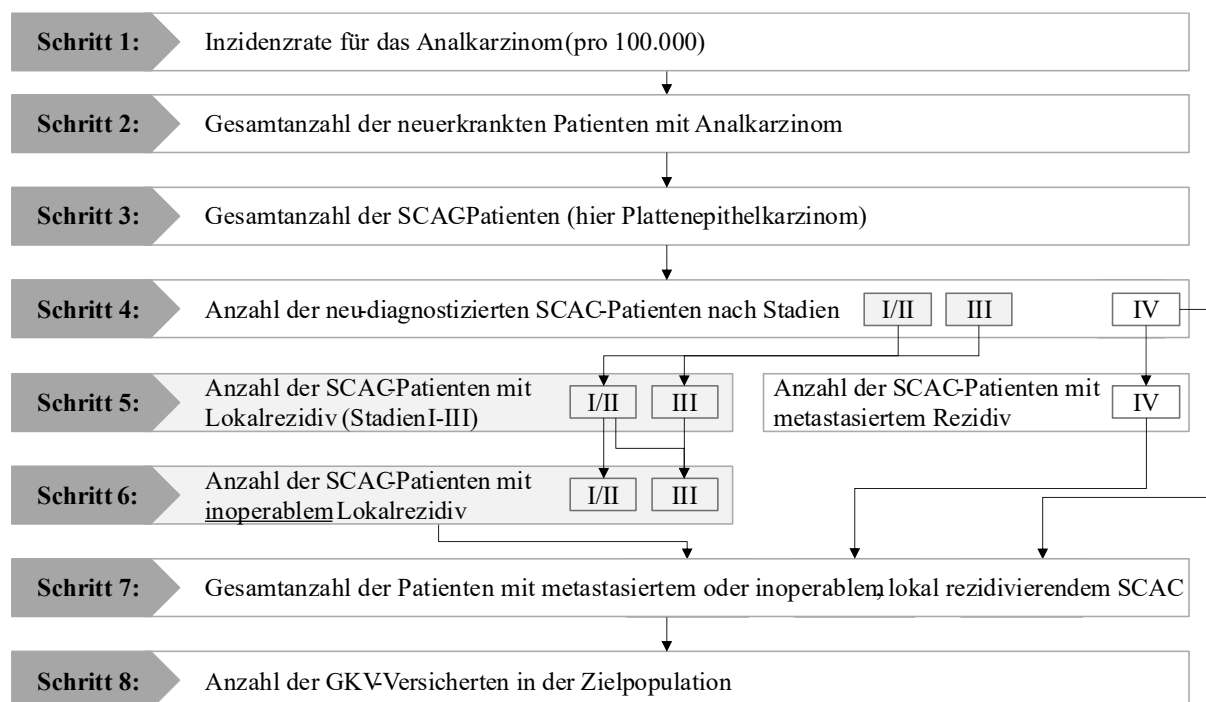


Abbildung 3-2: Schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da Retifanlimab für die Erstlinientherapie von SCAG indiziert ist, erfolgt die Berechnung der Größe der Zielpopulation allein auf Basis der 1-Jahres-Inzidenzrate.

### **Schritt 1: Inzidenzrate für das Analkarzinom (pro 100.000)**

Es wurde für das Analkarzinom im Jahr 2024 eine Inzidenzspanne von **1,9 bis 2,0 pro 100.000 Einwohnern** in Deutschland hergeleitet (Tabelle 3-3) (64, 65).

### **Schritt 2: Gesamtanzahl der neuerkrankten Patienten mit Analkarzinom im Jahr 2024**

Es wurde, basierend auf der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Inzidenzspanne für das Analkarzinom von 1,9 bis 2,0 pro 100.000 Einwohner (bezogen auf 83.555.478 Einwohner in Deutschland), eine Spanne von **1.595 bis 1.675 Analkarzinom-Patienten** für das Jahr 2024 bestimmt (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4).

**Schritt 3: Gesamtanzahl der SCAC-Patienten (hier Plattenepithelkarzinom)**

Basierend auf der in Schritt 2 hergeleiteten Spanne von 1.595 bis 1.675 Patienten mit Analkarzinom wurde anhand des von Anteils 90 % aus der deutschen S3-Leitlinie für Plattenepithelkarzinome an Analkarzinomen eine Spanne von **1.435 bis 1.508 SCAC-Patienten** für das Jahr 2024 berechnet.

**Schritt 4: Anzahl der neu-diagnostizierten SCAC-Patienten nach Stadien**

Es wurde die Anzahl der SCAC-Neuerkrankungen in den Stadien I/II, III (Lymphknotenmetastasen) und IV (Fernmetastasen) ermittelt (67). Folgende Referenzen wurden für die Stadieneinteilung der SCAC-Patienten identifiziert:

- Benson et al. (2023) (10)
- Rao et al. (2021) (2)
- NIH (2025) (68)

*Stadium III*

Benson et al. (2023) gaben an, dass 29 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits regionale Lymphknotenmetastasen (Stadium III) aufweisen (10). Das National Cancer Institute (NIH) der USA ordnet 37 % der Patienten dem Stadium III zu (68). Ausgehend von 1.435 bis 1.508 SCAC-Patienten ergibt sich daraus anteilig eine Spanne von **416 bis 558 neu-diagnostizierten SCAC-Patienten mit lokal fortgeschrittenen SCAC** (Stadium III).

*Stadium IV*

Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen laut Rao et al. (2021) 10 % der Patienten in Europa und laut Benson et al. (2023) und NIH 10 % bis 14 % der Patienten in den USA Fernmetastasen (Stadium IV) auf (2, 10, 68). Es ergibt sich ausgehend von 1.435 bis 1.508 SCAC-Patienten eine Spanne von **144 bis 211 neu-diagnostizierten Patienten mit metastasiertem SCAC** (Stadium IV).

*Stadium I/II*

Ausgehend von Anteilen von 29 % bis 37 % Patienten mit Stadium III und von 10 % bis 14 % Patienten mit Stadium IV wurde berechnet, dass etwa 49 % bis 61 % der SCAC-Patienten mit Stadium I/II diagnostiziert werden. Dementsprechend ergibt sich ausgehend von 1.435 bis 1.508 SCAC-Patienten eine Spanne von **703 bis 920 neu-diagnostizierten Patienten die zum Zeitpunkt der Diagnose SCAC im Stadium I/II** aufweisen.

**Schritt 5: Anzahl der SCAC-Patienten mit Rezidiv**

Um die Anzahl der Patienten mit rezidivierenden SCAC zu ermitteln, wurden die Rückfallquoten der jeweiligen Stadien miteinbezogen.

*Stadium I/II*

Gemäß den Publikationen von Arana et al. (2015) und MacCabe et al. (2021) erleiden etwa 10,0 % bis 11,7 % der Patienten mit lokalisiertem SCAC ein lokales Rezidiv ohne

Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen (69, 70). Bezogen auf 703 bis 920 in Stadium I/II neudiagnostizierten SCAC-Patienten ergibt sich eine Spanne von **70 bis 108 Patienten mit Rezidiv in Stadium I/II**.

#### *Stadium III*

Ausgehend von lokalisiertem SCAC (Stadium I/II) erleiden laut Shakir et al. (2019) 14,1 % der SCAC-Patienten ein Rezidiv in Stadium III. Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes SCAC (Stadium III) mit Lymphknotenbeteiligung aufwiesen erlitten zu 24,7 % ein Rezidiv in Stadium III (71). Bezogen auf 703 bis 920 Patienten in Stadium I/II und 416 bis 558 Patienten in Stadium III zur Erstdiagnose ergibt sich eine Spanne von **202 bis 268 Patienten, die ein lokal fortgeschrittenem Rezidiv des SCAC (Stadium III) erleiden**.

#### *Stadium IV*

Für die Bestimmung des Anteils an SCAC-Patienten, die ein Rezidiv mit Fernmetastasen aufweisen, wurden folgende Datenquellen identifiziert:

- Shakir et al. (2019) (71): 10,9 %
- Northover et al. (2010) (72): 12,5 %
- Gunderson et al. (2012) (58): 15,6 %
- Bartelink et al. (1997) (57): 19,4 %

Es ergibt sich somit ein Anteil von etwa 10,9 % bis 19,4 % der SCAC-Patienten, die ein Rezidiv in Stadium IV erleiden. Ausgehend von 1.435 bis 1.508 SCAC-Patienten wurde somit eine Spanne von **156 – 328 SCAC-Patienten ermittelt, die ein Rezidiv in Stadium IV erleiden**.

#### ***Schritt 6: Anzahl der Patienten mit inoperablem rezidivierendem lokal fortgeschrittenen SCAC***

Zur Abschätzung der Zielpopulation wurde die Anzahl der Patienten mit lokalem Rezidiv eines SCAC ermittelt, bei denen eine *operative* Entfernung des Tumors nicht möglich ist. Mangels belastbarer publizierter Daten zum Anteil inoperabler Rezidive wurden an dieser Stelle Experteneinschätzungen herangezogen.

#### *Stadium I*

Für Patienten mit Rezidiv in Stadium I wird aufgrund der typischerweise geringen Tumorausdehnung angenommen, dass die Tumoren weitgehend operabel sind. Vereinfachend wird davon ausgegangen, dass 0 % dieser Patienten ein inoperables Rezidiv aufweisen. Somit ist nicht davon auszugehen, dass Patienten mit Rezidiv im Stadium I Teil der Zielpopulation sind.

#### *Stadium II*

Die Anzahl der Patienten mit Rezidiv im gepoolten Stadium I/II (lokalisiertem SCAC) wurde in Schritt 5 ermittelt. Da keine belastbaren Daten zur Verteilung der Rezidive auf die

Einzelstadien I und II vorliegen, wird vereinfachend angenommen, dass jeweils 50 % der Rezidive auf Stadium I bzw. II entfallen. Für Patienten mit Rezidiv im Stadium II wird geschätzt, dass etwa 20 % der Tumoren als inoperabel gelten. Daraus ergibt sich bei einer Gesamtzahl von 70 bis 108 Patienten mit Rezidiv im Stadium I/II eine Spanne von **28 bis 43 Patienten mit inoperablem Rezidiv im Stadium II.**

#### *Stadium III*

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rezidiv (Stadium III) und Lymphknotenbeteiligung wird angenommen, dass etwa 75 % der Tumoren nicht operabel sind. Ausgehend von 202 bis 268 Patienten mit Rezidiv im Stadium III ergibt sich eine geschätzte Anzahl von **151 bis 201 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem SCAC.**

#### ***Schritt 7: Gesamtanzahl der Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC***

##### *Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierendem SCAC*

Ausgehend von 28 bis 43 Patienten mit inoperablem Rezidiv im Stadium II und 151 bis 201 Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem (Stadium III) SCAC ergibt sich in Summe eine Spanne von **180 bis 244 Patienten mit inoperablem lokal rezidivierendem SCAC.**

##### *Patienten mit metastasiertem SCAC*

Um die Anzahl der Patienten mit metastasiertem SCAC in der Zielpopulation zu bestimmen, wurde die Summe der neu-diagnostizierten Patienten in Stadium IV und der Patienten mit Rezidiv in Stadium IV gebildet.

Ausgehend von 144 bis 211 neu-diagnostizierten Patienten mit metastasiertem SCAC und 156 bis 328 Patienten, die ein rezidiv in Stadium IV erleiden, ergibt sich eine Spanne von **300 bis 539 Patienten mit metastasiertem SCAC.**

##### *Gesamt*

Die Gesamtanzahl der Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC wurde wie folgt berechnet.

Aus der Summe von 180 bis 244 Patienten mit inoperablem, lokal rezidivierendem SCAC und 300 bis 539 Patienten mit metastasiertem SCAC ergibt sich eine Spanne von **480 bis 783 Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC.**

#### ***Schritt 8: Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation im Jahr 2024***

Zur Ermittlung der Anzahl gesetzlich versicherter Patienten, die potenziell für eine Behandlung mit Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel infrage kommen, wurde der Anteil gesetzlich versicherter Patienten gemäß GKV-Spitzenverband von 89,4 % verwendet (73). Demnach ergibt sich ausgehend von 480 bis 783 Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC eine geschätzte **GKV-Zielpopulation von 428 bis 699 Patienten.**

Tabelle 3-6: Anzahl der Neuerkrankungen des metastasierten oder inoperablen lokal rezidivierendem, SCAC in Deutschland (berechnet für das Jahr 2024)

Quellen	Kurzbezeichnung	Prozentuale Spanne	Inzidenz (Fallzahlen)	
<b>Schritt 1: Inzidenzrate für das Analkarzinom (pro 100.000)</b>				
ZfKD (2022) (64) Mignozzi et al. (2024) (65)	Inzidenzrate	1,9 - 2,0		
<b>Schritt 2: Gesamtanzahl der neuerkrankten Patienten mit Analkarzinom für das Jahr 2024</b>				
DESTATIS (2025) (Tabelle 3-4) (66)	Gesamtanzahl der Patienten mit Analkarzinom	1.595 - 1.675		
<b>Schritt 3: Gesamtanzahl der SCAC-Patienten (hier Plattenepithelkarzinom) für das Jahr 2024</b>				
DKG (2020) (3)	Anzahl der SCAC-Patienten	1.435 - 1.508		
<b>Schritt 4: Anzahl der neu-diagnostizierten SCAC-Patienten nach Stadien</b>				
Benson et al. (2023) (10) Rao et al. (2021) (2) NIH (2025) (68)	Stadium I/II	49 - 61 %	703 - 920	
	Stadium III	29 - 37 %	416 - 558	
	Stadium IV	10 - 14 %	144 - 211	
<b>Schritt 5: Anzahl der SCAC-Patienten mit Rezidiv</b>				
Arana et al. (2015) (69) MacCabe et al. (2021) (70) Northover et al. (2010) (72) Bartelink et al. (1997) (57) Shakir et al. (2019) (71)	Stadium I/II	10,0 - 11,7 %	70 - 108	
	Stadium III	Aus Stadium I/II mit Rezidiv in Stadium III (Lymphknoten Metastasen)	14,10%	99 - 130
		Aus Stadium III mit Rezidiv in Stadium III (Lymphknoten Metastasen)	24,40%	103 - 138
		Gesamt	-	<b>202 - 268</b>
	Stadium IV	10,9 - 19,4 %	156 - 328	
<b>Schritt 6: Anzahl der SCAC-Patienten mit <u>inoperablem</u> Lokalrezidiv</b>				
KOL-Schätzung	Stadium I	0%	0	
	Stadium II	20%	28 - 43	
	Stadium III	75%	151 - 201	

Quellen	Kurzbezeichnung	Prozentuale Spanne	Inzidenz (Fallzahlen)
<b>Schritt 7: Gesamtanzahl der Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC</b>			
Eigene Berechnung	Stadien I-III (inoperables Lokalrezidiv)	-	180 - 244
	Stadium IV ( $\Sigma$ neu-diagnostiziert + rezidivierend)	-	300 - 539
	Gesamt	-	<b>480 - 783</b>
<b>Schritt 8: Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation</b>			
GKV-SV (2025) (73)	Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation	89,40%	<b>428 - 699</b>
Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte mit den nicht gerundeten Zahlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (67)			

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

Von 1999 bis 2022 ist die Inzidenzrate des Analkarzinoms in Deutschland von 1,4 pro 100.000 Frauen und 1,0 pro 100.000 Männer zu 2,4 pro 100.000 Frauen und 1,6 pro 100.000 Männer in Deutschland angestiegen (64). Dies entspricht einer durchschnittlichen jährlichen Wachstumsrate der Patienten mit Analkarzinom von etwa 2,48 %. Anhand dessen wurde die GKV-Zielpopulation mit inoperablem rezidivierendem lokal fortgeschrittenem und metastasiertem SCAC bis 2030 in Deutschland prognostiziert (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz in den Jahren 2024 bis 2030

Jahr	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
2024	448 - 721
2025	460 - 739
2026	471 - 757
2027	483 - 776
2028	495 - 795
2029	507 - 815
2030	519 - 835

Die Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten wurde unter einer jährlichen Wachstumsrate von Patienten mit Analkarzinom von 2,48 % ermittelt.  
Die dargestellten Zahlen wurden gerundet. Die Berechnung erfolgte mit den nicht gerundeten Zahlen.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quellen: (64, 67)

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Retifanlimab	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	Beträchtlich	428 - 699

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (67)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

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

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

Die Darstellung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage nationaler und internationaler evidenzbasierter Leitlinien (3, 10, 74). Ergänzend wurden relevante Primär- und Sekundärquellen durch eine gezielte Freihandsuche identifiziert (2, 34, 75, 76). Die Literaturrecherche und -auswahl erfolgten systematisch und orientierten sich konsequent am vorgesehenen Anwendungsbereich von Retifanlimab sowie am spezifischen Versorgungskontext in Deutschland.

Die Auswahl der Publikationen zur Evaluierung der Inzidenz und Prävalenz erfolgte basierend auf dem Anwendungsgebiet sowie der Herkunft und dem Jahr der Datenlage. Es wurden Publikationen aus Deutschland zum Anwendungsgebiet für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz sowie zu den SCAC-Anteilen vom Analkarzinom herangezogen (3, 64, 65). Für die Einteilung in Stadien und Herleitung der Rezidivraten wurden weltweite Publikationen verwendet (2, 10, 57, 58, 64, 68, 71, 72). Um den Anteil an inoperablen Patienten zu ermitteln, wurden Experten befragt und auf dieser Basis eine Näherung angenommen. Für die Ermittlung der GKV-Zielpopulationen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland basierend auf Daten vom GKV-Spitzenverband errechnet (73).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

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

1. Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. *Anal Cancer: The Past, Present and Future*. *Curr Oncol*. 2023;30(3):3232–50.
2. 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.
3. 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.
4. Ronckers C, Spix C, Trübenbach C, Katalinic A, Christ M, Cicero A, et al. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Robert Koch-Institut; 2023. p. 164.
5. Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. *Squamous cell carcinoma of the anal canal*. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(5):486–92.

6. 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.
7. Wietfeldt ED, Thiele J. *Malignancies of the anal margin and perianal skin*. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(2):127–35.
8. Poggio JL. *Premalignant lesions of the anal canal and squamous cell carcinoma of the anal canal*. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24(3):177–92.
9. 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.
10. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. *Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(6):653–77.
11. Greenall MJ, Quan SH, DeCosse JJ. *Epidermoid cancer of the anus*. *Br J Surg.* 1985;72 Suppl:S97–103.
12. Skibber J, Rodriguez-Bigas MA, Gordon PH. *Surgical considerations in anal cancer*. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13(2):321–38.
13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. *Histopathology.* 2020;76(2):182–8.
14. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. *Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(2):198–206.
15. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. *Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001–2015*. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(8):829–38.
16. Lum C, Prenen H, Body A, Lam M, Segelov E. *A 2020 update of anal cancer: the increasing problem in women and expanding treatment landscape*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(8):665–80.
17. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. *Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis*. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):880–91.
18. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. *Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States*. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):68–75.
19. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. *Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking*. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(22):1726–31.
20. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, et al. *Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?* *Oncotarget.* 2017;8(1):268–84.
21. Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. *Smoking and the outcome of infection*. *J Intern Med.* 2011;269(3):258–69.
22. Kelly H, Chikandiwa A, Alemany Vilches L, Palefsky JM, de Sanjose S, Mayaud P. *Association of antiretroviral therapy with anal high-risk human papillomavirus, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet HIV.* 2020;7(4):e262–e78.

23. Amirian ES, Fickey PA, Jr., Scheurer ME, Chiao EY. *Anal cancer incidence and survival: comparing the greater San-Francisco bay area to other SEER cancer registries*. PLoS One. 2013;8(3):e58919.
24. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. *Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer*. N Engl J Med. 1987;317(16):973–7.
25. Wessely A, Heppt MV, Kammerbauer C, Steeb T, Kirchner T, Flaig MJ, et al. *Evaluation of PD-L1 Expression and HPV Genotyping in Anal Squamous Cell Carcinoma*. Cancers (Basel). 2020;12(9).
26. Mathias-Machado MC, Peixoto RD, Moniz CMV, Jácome AA. *Biomarkers in Anal Cancer: Current Status in Diagnosis, Disease Progression and Therapeutic Strategies*. Biomedicines. 2022;10(8).
27. Moniz CMV, Riechelmann RP, Oliveira SCR, Bariani GM, Rivelli TG, Ortega C, et al. *A Prospective Cohort Study of Biomarkers in Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCCAC) and their Influence on Treatment Outcomes*. J Cancer. 2021;12(23):7018–25.
28. Parwaiz I, MacCabe TA, Thomas MG, Messenger DE. *A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Biomarkers in Anal Squamous Cell Carcinoma Treated With Primary Chemoradiotherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019;31(12):e1–e13.
29. Clarke MA, Wentzensen N. *Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers*. Cancer Cytopathol. 2018;126(7):447–60.
30. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, et al. *Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy*. Int J Cancer. 2015;136(2):278–88.
31. English K, Erpelding M, Kaldas S, Semoin S. *A case of a rare type of cancer: Anal squamous cell carcinoma in a patient without significant risk factors*. Qatar Med J. 2024;2024(1):7.
32. Sodergren SC, Edwards R, Krishnatry R, Guren MG, Dennis K, Franco P, et al. *Improving our understanding of the quality of life of patients with metastatic or recurrent/persistent anal cancer: a systematic review*. Support Care Cancer. 2025;33(6):475.
33. Raymond M, Simonetta M-A. *Patient-reported outcomes: The anal cancer patient lived experience*. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(4\_suppl):2–.
34. Siegel R, Werner RN, Koswig S, Gaskins M, Rödel C, Aigner F. *Clinical Practice Guideline: Anal Cancer—Diagnosis, Treatment and Follow-up*. Dtsch Arztebl Int. 2021;118(13):217–24.
35. Guerra GR, Kong CH, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG, Ngan SY. *Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment*. World J Gastrointest Surg. 2016;8(3):252–65.
36. Fuchs F, Rogowski P, Rottler M, Shouman MA, Heinrich K, Kuhn F, et al. *Radio(chemo)therapy in anal cancer: evaluation of sex-specific disparities across AJCC stages*. Strahlenther Onkol. 2025.
37. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR, Jr., et al. *Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial*. Jama. 2008;299(16):1914–21.

38. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, 3rd, Thomas CR, Jr., et al. *US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy*. J Clin Oncol. 2009;27(7):1116–21.
39. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Muirhead R, Sebag-Montefiore D, Adams R. *Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial* ☆. Annals of Oncology. 2020;31(10):1376–85.
40. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. *Carcinoma of the anal canal*. N Engl J Med. 2000;342(11):792–800.
41. Hong DS, Moore K, Patel M, Grant SC, Burris HA, 3rd, William WN, Jr., et al. *Evaluation of Prexasertib, a Checkpoint Kinase 1 Inhibitor, in a Phase Ib Study of Patients with Squamous Cell Carcinoma*. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3263–72.
42. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. *Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2017;18(4):446–53.
43. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. *Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal*. Ann Oncol. 2017;28(5):1036–41.
44. Stouvenot M, Meurisse A, Saint A, Buecher B, André T, Samalin E, et al. *Second-line treatment after docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell carcinomas of the anus. Pooled analysis of prospective Epitopes-HPV01 and Epitopes-HPV02 studies*. Eur J Cancer. 2022;162:138–47.
45. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, et al. *Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients*. Oncologist. 2017;22(4):402–8.
46. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, Gollins S, Harrison M, Meadows HM, et al. *Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer: generating hypotheses from the mature outcomes of the first United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial (ACT I)*. Cancer. 2013;119(4):748–55.
47. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
48. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, AWMF-Registernummer: 128/001OL, (abgerufen am: 28.07.2025)*. 2020.
49. Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, et al. *International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAAct*. J Clin Oncol. 2020;38(22):2510–8.
50. Principe DR, Cataneo JL, Timbers KE, Koch RM, Valyi-Nagy K, Mellgren A, et al. *Leukocyte subtyping predicts for treatment failure and poor survival in anal squamous cell carcinoma*. BMC Cancer. 2022;22(1):697.
51. Spada F, Bossi P, Caracò C, Sileni VC, Dei Tos AP, Fazio N, et al. *Nationwide multidisciplinary consensus on the clinical management of Merkel cell carcinoma: a Delphi panel*. J Immunother Cancer. 2022;10(6).
52. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. *Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features*. J Am Acad Dermatol. 2008;58(3):375–81.

53. Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. *Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes*. Clin Cancer Res. 2018;24(9):2035–43.
54. Guo T, Kang SY, Cohen EEW. *Current perspectives on recurrent HPV-mediated oropharyngeal cancer*. Front Oncol. 2022;12:966899.
55. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Cunningham D, Begum R, Adab F, et al. *Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2017;18(3):347–56.
56. Eng C, Rogers J, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas MA, et al. *Choice of chemotherapy in the treatment of metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal*. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15\_suppl):4060–.
57. Bartelink HR, F.; Eschwege, F.; Rougier, P.; Bosset, J.F.; Peiffert, D.; van Glabbeke, M.; Pierart, M. *Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the european organization for research and treatment of cancer radiotherapy and gastrointestinal cooperative groups*. 1997.
58. Gunderson LL WK, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, Thomas CR Jr, Mayer RJ, Haddock MG, Rich TA, Willett CG. *Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin*. 2012.
59. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, Kao S, Nielsen D, Italiano A, et al. *Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):446–54.
60. Leitlinienprogramm Onkologie. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient\*innen, Langversion 2.1, AWMF-Registernummer: 032-051OL; Zugriff am (28.07.2025)*. 2023.
61. 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.
62. Europäisches Parlament, Rat der europäischen Union. *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden*. 2009.
63. Orphanet. *Plattenepithelkarzinom des Analkanals (Version 1.1.10) [aktualisiert am: 2025-04-09]*. 2025.
64. ZfKD. *Analkrebs (Analkarzinom) ICD-10 C21 [Stand: 22.10.2024]*. 2022.
65. Mignozzi S, Santucci C, Malvezzi M, Levi F, La Vecchia C, Negri E. *Global trends in anal cancer incidence and mortality*. Eur J Cancer Prev. 2024;33(2):77–86.
66. DESTATIS. *Bevölkerungsstand Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024*. 2025.
67. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz der Zielpopulation von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet SCAC*. 2025.
68. NIH. *Cancer Stat Facts: Anal Cancer*. Abgerufen am 15.01.2026. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.

69. Arana R, Fléjou JF, Si-Mohamed A, Bauer P, Etienney I. *Clinicopathological and virological characteristics of superficially invasive squamous-cell carcinoma of the anus*. *Colorectal Dis*. 2015;17(11):965–72.
70. Maccabe TA, Parwaiz I, Longman RJ, Thomas MG, Messenger DE. *Outcomes following local excision of early anal squamous cell carcinomas of the anal canal and perianal margin*. *Colorectal Dis*. 2021;23(3):689–97.
71. Shakir RA, R.; Cooper, R., Downing, A.; Geh, I.; Gilbert, D.; Jacobs, C.; Jones, C.; Lorimer, C.; Namelo, W.C.; Sebag-Montefiore, D.; Shaw, P.; Muirhead, R. *Patterns and predictors of relapse following radical chemotherapy delivered using intensity modulated radiation therapy with a simultaneous integrated boost in anal squamous cell carcinoma*. 2019.
72. Northover JG-J, R.; Sebag-Montefiore, D.; James, R.; Meadows, H.; Wan, S.; Jitlal, M.; Ledermann, J. *Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR anal cancer trial (ACT I)*. 2010.
73. GKV-SV. *Zahlen und Grafiken*. Abgerufen am 25.04.2025. [https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv\\_spitzenverband/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/zahlen\\_und\\_grafiken.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp).
74. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, Veness M, Blom A, Lebbe C, et al. *Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *ESMO Open*. 2024;9(5):102977.
75. Feng M, Hallemeier CL, Almada C, Aranha O, Dorth J, Felder S, et al. *Radiation Therapy for Anal Squamous Cell Carcinoma: An ASTRO Clinical Practice Guideline*. *Pract Radiat Oncol*. 2025;15(4):367–86.
76. Araradian C, Erlick MR, Hunnicutt E, Berry-Lawhorn JM, Rivet EB, Duhon R, et al. *A Systematic Review Defining Early Anal Squamous Cell Carcinoma and Identifying Treatment*. *Cancers (Basel)*. 2025;17(10).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	28-tägiger Zyklus: i.v. Infusion an Tag 1 <sup>a</sup>	13 Zyklen	1 je Zyklus	13
Carboplatin		28-tägiger Zyklus: i.v. Infusion an Tag 1	6 Zyklen	1 je Zyklus	6
Paclitaxel		28-tägiger Zyklus: i.v. Infusionen an den Tagen 1, 8, 15	6 Zyklen	3 je Zyklus	18
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Die Behandlung mit Retifanlimab ist laut der Fach- bzw. Produktinformation als Dauertherapie indiziert, die bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis zu 1 Jahr lang fortgesetzt werden sollte.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-5)</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-9 ist der Behandlungsmodus für Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel dargestellt. Da es sich bei Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V handelt, wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben (5). Dies gilt entsprechend für alle weiteren Abschnitte.

Retifanlimab (ZYNYZ®) wird, gemäß Fachinformation, in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC angewendet (1).

Die Informationen zu den Behandlungsmodi der drei Wirkstoffe entstammen der Fachinformation für Retifanlimab, da die beiden Wirkstoffe Carboplatin und Paclitaxel sind im Anwendungsgebiet des SCAC nicht zugelassen sind (1).

Entsprechend der Fachinformation sollte Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Zyklen alle vier Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion à 500 mg verabreicht werden (1). Während der ersten 6 Behandlungszyklen mit Retifanlimab sollen die Patienten zusätzlich mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt werden. Die Behandlung mit Retifanlimab ist als

Dauertherapie indiziert, die bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis zu 1 Jahr lang fortgesetzt werden sollte.

Die Behandlung mit Carboplatin, dosiert als Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) 5 mg/mL (siehe Abschnitt 3.2.2), erfolgt einmal pro Zyklus (alle 4 Wochen; jeweils an Tag 1) im Anschluss an die Infusion mit Paclitaxel als bis zu 60-minütige intravenöse Infusion.

Paclitaxel wird gemäß der Fachinformation dreimal pro Zyklus (jeweils an Tag 1, Tag 8 und Tag 15 eines 28-tägigen Zyklus) in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) als bis zu 90-minütige intravenöse Infusion verabreicht (1-3).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem	13	500 mg (eine Durchstechflasche à 500 mg)	1 Flasche à 500 mg pro Gabe bei 13 Gaben = 6500 mg (1*500 mg*13)

	oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC		Retifanlimab)	
Carboplatin		6	<b>750 mg</b> (maximale Dosis) (eine Durchstech- flasche à 600 mg und eine Durchstech- flasche à 150 mg)	1 Flasche à 150 mg + 1 Flasche à 600 mg pro Gabe bei 6 Gaben = 4500 mg ((1*150 mg + 1*600 mg)*6)
Paclitaxel		18	80 mg/m <sup>2</sup> ≅ <b>152,95 mg</b> (eine Durchstech- flasche à 100 mg und zwei Durchstech- flaschen à 30 mg)	1 Flasche à 60 mg + 1 Flasche à 100 mg pro Gabe bei 18 Gaben = 2880 mg <sup>a</sup> ((1*60 mg + 1*100 mg)*18)
a: Inklusive Verwurf pro Gabe. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-5)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die in Tabelle 3-10 dargelegten Angaben zum Jahresverbrauch von Retifanlimab und den Kombinationspartnern Carboplatin und Paclitaxel basieren auf den jeweiligen Fachinformationen (1, 6). Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt.

In der Studie PODIUM-303 wurde die Dosierung von Carboplatin als AUC 5 mg/ml pro Minute unter Verwendung der Calvert-Formel berechnet, wobei der in der Calvert-Formel verwendete Wert für die Kreatininclearance 125 ml/min nicht überschreiten sollte (1-3). Die maximale Dosis Carboplatin soll 750 mg nicht überschreiten (1-3).

Gemäß den Angaben in der Fachinformation soll Paclitaxel auf Basis der Körperoberfläche der Patienten dosiert werden (1, 6). Die Dosis Paclitaxel wird in der Fachinformation mit 80 mg/m<sup>2</sup> angegeben und entspricht der in der Studie PODIUM-303 verabreichten Dosis (1-3). Die durchschnittliche KOF wurde mithilfe der von Du Bois et al. beschriebenen Formel berechnet (7).

Die durchschnittlichen Körpermaße wurden dem Mikrozensus des statistischen Bundesamtes von 2021 entnommen (8). Für die Berechnungen des Verbrauchs wurde, wenn nötig, auf ganze Durchstechflaschen gerundet, um den Verwurf mit zu berücksichtigen. Die detaillierten Berechnungen zum Verbrauch sind der der Kalkulation der Therapiekosten zugrundeliegenden Excel-Datei zu entnehmen (4).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Retifanlimab (ZYNYZ®; eine Durchstechflasche á 500 mg Retifanlimab)	13.540,36 €	12.768,59 € 770,00 € <sup>a</sup> , 1,77 € <sup>b</sup>
Carboplatin (CARBOPLATIN GRY 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.- Lsg.) PZN 12672265	77,33 €	72,43 € 3,13 € <sup>a</sup> , 1,77 € <sup>b</sup>
Carboplatin (CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 600 mg/60 ml Inf.- L.-K.) PZN 00877418	300,84 €	285,33 € 13,74 € <sup>a</sup> , 1,77 € <sup>b</sup>
Paclitaxel (PACLITAXEL GRY 6 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl.) PZN 11551370	80,34 €	75,29 € 3,28 € <sup>a</sup> , 1,77 € <sup>b</sup>
Paclitaxel (PACLITAXEL Accord 6 mg/ml 100mg/16,7ml K.H.Inf.-L.) PZN 16912430	287,99 €	273,09 € 13,13 € <sup>a</sup> , 1,77 € <sup>b</sup>
<p>a: Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-3, 5, 9)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-11 dargestellten Kosten pro Packung für ZYNYZ® (Retifanlimab, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; eine Durchstechflasche á 20 ml enthält 500 mg Retifanlimab) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel basieren auf den Angaben in den Fachinformationen und den Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2026) (1, 6). Dargestellt sind die jeweiligen Apothekenverkaufspreise abzüglich der gemäß § 130, Abs. 1 SGB V gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Wenn verschiedene Alternativen für die Berechnung zur Auswahl standen, wurde das wirtschaftlichste Präparat für die Berechnung herangezogen. Sofern mehrere Packungsgrößen für die Berechnung verwendet wurden, wurden von beiden Packungsgrößen jeweils die wirtschaftlichste Alternative gewählt.

Die Kosten für die GKV im Zusammenhang mit der Anwendung von Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gemäß Fachinformation sind im Detail in der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten dargestellt (4).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 pro Behandlung pro Zyklus	13
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1 pro Behandlung pro Zyklus	7 <sup>a,b</sup>
Carboplatin		Herstellung einer parenteralen, Zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	1 pro Behandlung pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	6
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1 pro Behandlung pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	6 <sup>a,b</sup>
Paclitaxel		Herstellung einer parenteralen, Zytostatikahaltigen Lösung (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	18
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	12 <sup>a</sup>
		<u>Prämedikation</u> Dexamethason 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (p. o.) Berechnet am Bsp. DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten PZN 13721913	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	18
		<u>Prämedikation</u> Diphenhydramin 50 mg (i. v.) oder ein vergleichbares	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal	18

		Antihistamin Berechnet am Bsp. HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslg. PZN 14039916	6 Zyklen	
		Infusionstherapie (für die Prämedikation mit Dimetindenmaleat), Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	0 <sup>a</sup>
		<u>Prämedikation</u> Cimetidin 300 mg (i. v.) Berechnet am Bsp. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.- Lsg.Amp. PZN 04109633	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	18
		Infusionstherapie (für die Prämedikation mit Cimetidin), Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	3 pro Behandlungen pro Zyklus Maximal 6 Zyklen	0 <sup>a</sup>
<p>a: Erfolgt über denselben liegenden Zugang (z. B. Kanüle, Katheter) mehr als eine Infusion nach den Gebührenordnungspositionen 01546, 02100 bis 02102 und/oder 30710, so sind diese Gebührenordnungspositionen je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig. Damit fallen nur einmalig Gebühren für die Infusionstherapie an dem ersten Zyklustag und bei den zwei weiteren Behandlungstagen von Paclitaxel an.</p> <p>b: In der klinischen Realität ist davon auszugehen, dass an dem ersten Behandlungstag der Zyklen 1-6 eine Leistung nach EBM-Ziffer 02101 abgerechnet wird, da Patienten mit mehreren Medikamenten des Therapieregimes nacheinander infundiert wird. An dem ersten Behandlungstag der Zyklen 7-13 wird eine Leistung nach EBM-Ziffer 02100 für die Infusion von ZYNYZ<sup>®</sup> abgerechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1, 4, 10-14)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-12 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>), dem EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2026) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. November 2025) entnommen (1, 10, 11).

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

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet des metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC wird Retifanlimab (ZYNYZ®) in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin + Paclitaxel) verabreicht. Die Dauer dieser Chemotherapie ist auf maximal 6 Monate begrenzt (1-3). Bei einer kürzeren Behandlung mit der Chemotherapie reduzieren sich die im Folgenden gelisteten zusätzlich notwendigen Leistungen entsprechend.

Gemäß den Fachinformationen zu Carboplatin und Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung erforderlich (1, 6, 12). Aus diesem Grund ist für beide Wirkstoffe jeweils ein Zuschlag gemäß Hilfstaxe als zusätzlich notwendige Leistung gegenüber der GKV anzusetzen (10). Beide Zytostatika werden als intravenöse Infusionen über mindestens 60 Minuten verabreicht (1). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der Abrechnung der EBM-Ziffer 02101 als zusätzliche Leistung gegenüber der GKV (11).

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist vor Therapiebeginn eine Prämedikation erforderlich (12). Diese umfasst die Behandlung mit einem oralen Kortikosteroid wie beispielsweise Dexamethason 20 mg am Vortag der Behandlung (entsprechend 2 Tabletten à 20 mg) (12).

Zudem ist die Prämedikation mit einem intravenös verabreichten Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin 50 mg, oder einem vergleichbaren Präparat erforderlich (12). Aufgrund der fehlenden Listung von Diphenhydramin zur intravenösen Verabreichung im aktuellen Datensatz der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2026), wird die Berechnung der zusätzlich notwendigen Kosten für die GKV alternativ am Beispiel Dimetindenmaleat dargestellt. Dimetindenmaleat wird körpertgewichtsabhängig dosiert, mit 1 mg pro 10 kg Körpergewicht (13). Für einen durchschnittlichen Patienten mit einem Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich somit ein Bedarf von 7,77 mg pro Infusion, was dem Verbrauch von 2 Ampullen à 4 mg entspricht (4).

Außerdem soll vor der Behandlung mit Paclitaxel eine Prämedikation mit einem intravenös verabreichten H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, beispielsweise Cimetidin erfolgen (12). Für Cimetidin ist eine Einzeldosis von 300 mg vorgesehen (14). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 2 Durchstechflaschen à 200 mg/2 ml pro Gabe.

Sowohl das Antihistaminikum (Dimetindenmaleat) als auch der H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist (Cimetidin) werden intravenös verabreicht. Für beide Präparate ist daher eine zusätzliche Leistung für eine intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten erforderlich (12).

Erfolgt über denselben liegenden Zugang (z. B. Kanüle, Katheter) mehr als eine Infusion nach den Gebührenordnungspositionen 01546, 02100 bis 02102 und/oder 30710, so sind diese Gebührenordnungspositionen je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig (11). Damit

fallen nur einmalig Gebühren für die Infusionstherapie an dem ersten Zyklustag und bei den zwei weiteren Behandlungstagen von Paclitaxel an. Die Leistungen wurden an dieser Stelle trotzdem vollständig dargestellt.

In der klinischen Realität ist davon auszugehen, dass für die Infusion des zu bewertenden Arzneimittels an dem ersten Behandlungstag pro Zyklus eine Leistung nach EBM-Ziffer 02101 abgerechnet wird, da die Patienten mit mehreren Medikamenten des Therapieregimes nacheinander infundiert werden. Wie in Tabelle 3-12 dargestellt, wird daher für die ersten 6 Monate eine Abrechnung der EBM-Ziffer 02101 als zusätzliche Leistung gegenüber der GKV angegeben. Für die restlichen 7 Behandlungstage wird mit einer Abrechnung für eine intravenöse Infusion von mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100) für ZYNYZ<sup>®</sup> gerechnet.

Die für die GKV zusätzlich notwendigen Leistungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel gemäß Fachinformation sowie die Berechnung der daraus resultierenden jährlichen Zusatzkosten pro Patient sind im Detail in der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten dargestellt (4).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>)</b>	
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	8,54 € <sup>a</sup>
<b>Carboplatin</b>	
Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	21,02 € <sup>a</sup>
<b>Paclitaxel</b>	
Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	100,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	21,02 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<u>Prämedikation</u> Dexamethason 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (p. o.) Berechnet am Bsp. DEXA-METHASON TAD 20 mg Tabletten PZN 13721913	5,81 €
<u>Prämedikation</u> Diphenhydramin 50 mg (i. v.) oder ein vergleichbares Antihistamin Berechnet am Bsp. HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslg. PZN 14039916	7,80 €
Infusionstherapie (für die Prämedikation mit Dimetindenmaleat), Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	21,02 € <sup>a</sup>
<u>Prämedikation</u> Cimetidin 300 mg (i. v.) Berechnet am Bsp. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp. PZN 04109633	4,30 €
Infusionstherapie (für die Prämedikation mit Cimetidin), Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	21,02 € <sup>a</sup>
<p>a: Erfolgt über denselben liegenden Zugang (z. B. Kanüle, Katheter) mehr als eine Infusion nach den Gebührenordnungspositionen 01546, 02100 bis 02102 und/oder 30710, so sind diese Gebührenordnungspositionen je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig. Damit fallen nur einmalig Gebühren für die Infusionstherapie an dem ersten Zyklustag und bei den zwei weiteren Behandlungstagen von Paclitaxel an.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1, 4, 10-14)</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-13 gelisteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation von ZYNYZ<sup>®</sup>, des EBM-Katalogs (Stand: 1. Quartal 2026) und der Anlage 3 zur Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. November 2025) aufgelistet (1, 10, 11). Für die Berechnung wurde jeweils die wirtschaftlichste Alternative herangezogen.

Die Berechnungen der Kosten für die zusätzlich erforderlichen Leistungen der GKV – unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Abschläge – erfolgen analog zur Methodik der Kostenermittlung des bewerteten Arzneimittels gemäß Abschnitt 3.3.3. Detaillierte Angaben hierzu sind der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (4).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1300,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	59,78 €
Carboplatin		Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	600,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	126,12 €
Paclitaxel		Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe: Anlage 3, Teil 2, Absatz 8)	1800,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	252,24 €
		<u>Prämedikation</u> Dexamethason 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (p. o.) Berechnet am Bsp. DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten PZN 13721913	104,64 €
		<u>Prämedikation</u> Diphenhydramin 50 mg (i. v.) oder ein vergleichbares Antihistamin	140,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Berechnet am Bsp. HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslg. PZN 14039916	
		Infusionstherapie (für die Prämedikation mit Dimetindenmaleat), Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	0 € <sup>a</sup>
		<u>Prämedikation</u> Cimetidin 300 mg (i. v.) Berechnet am Bsp. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp. PZN 04109633	77,48 €
		Infusionstherapie (für die Prämedikation mit Cimetidin), Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	0 € <sup>a</sup>
<p>a: Erfolgt über denselben liegenden Zugang (z. B. Kanüle, Katheter) mehr als eine Infusion nach den Gebührenordnungspositionen 01546, 02100 bis 02102 und/oder 30710, so sind diese Gebührenordnungspositionen je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig. Damit fallen nur einmalig Gebühren für die Infusionstherapie an dem ersten Zyklustag und bei den zwei weiteren Behandlungstagen von Paclitaxel an</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1, 4, 5, 10-14)</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Retifanlimab (ZYNYZ®)	Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC	165.991,67 €	59,78 €	1300,00 €	167.351,45 €
Carboplatin		2.146,56 €	126,12 €	600,00 €	2.872,68 €
Paclitaxel		7.626,06 €	574,76 €	1.800,00 €	10.000,82 €
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 4, 15)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

ZYNYZ® wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC (1).

#### Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation wird Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet (1). Somit ergibt sich in Abhängigkeit der Chemotherapie für alle Patienten, bei denen eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel kontraindiziert ist, ebenfalls eine Kontraindikation für die Therapie mit Retifanlimab. Dies wurde bereits im epidemiologischen Model in Abschnitt 3.2.4 berücksichtigt.

Zudem ist Retifanlimab entsprechend der Fachinformation für Patienten kontraindiziert, die eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Produktinformation genannten sonstigen Bestandteile aufweisen (1). Da keine Daten zu dem

Anteil der Patienten, die hiervon betroffen sind zur Verfügung stehen, kann das Ausmaß Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht quantifiziert werden.

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

### **Versorgungsbereich**

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

### **Versorgungssituation in Deutschland**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC stehen keine wirksamen, zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie liegt zudem keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen die Verwendung einer systemischen therapeutischen Therapie formulierbar ist (16). Infolgedessen stehen für die betroffenen Patienten nur systemische Therapien im sogenannten OLU zur Verfügung (16). Daher können alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet maßgeblich von der evidenzbasierten Behandlung mit Retifanlimab profitieren.

Entsprechend der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Analkarzinom aus dem Jahr 2020 wird für Patienten mit inoperablem SCAC mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium III) eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen (16). Die empfohlenen Therapieregimes sind in Abschnitt 3.2.2 im Detail beschrieben. Für Patienten mit inoperablem lokal rezidivierendem (Stadium III) und metastasiertem SCAC (Stadium IV) kann laut Leitlinie eine Platin-basierte Chemotherapie in Erwägung gezogen werden (16). Zudem kommen entsprechend der Leitlinie eine systemische Therapie mit Off-Label angewendeten PD-(L)1-Inhibitoren und Inhibitoren des EGFR plus Chemotherapie für die Therapie infrage, wobei der Empfehlungsgrad aufgrund des derzeitigen Mangels an aussagekräftigen vergleichenden Studiendaten lediglich gering ist (16).

Retifanlimab (ZYNYZ<sup>®</sup>) ist in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel das erste wirksame, zugelassene Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet, dessen Zulassung auf einer randomisierten kontrollierten Studie mit hohem Evidenzgrad basiert. Infolgedessen ist davon auszugehen, dass Retifanlimab künftig einen wesentlichen Anteil der Versorgung übernehmen wird und den OLU obsolet macht.

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die in diesem Abschnitt dargestellten Angaben zu der Behandlungsdauer und dem Verbrauch von Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel wurden der aktuellen Fachinformation (Stand: März 2026) entnommen (1). Die für die GKV entstehenden Kosten wurden mithilfe der Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2026) unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Zusätzliche Kosten für notwendige GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe für Apotheken (Stand: 1. November 2025) und dem EBM (Stand: 1. Quartal 2026) entnommen (10, 11).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden*

Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. 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.
3. 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.
4. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Berechnung der Jahrestherapiekosten von Retifanlimab für die GKV im Anwendungsgebiet des SCAC*. 2026.
5. EC. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.10.2020 über die Ausweisung des Arzneimittels "Retifanlimab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (SCAC)*. 2020.
6. TEVA GmbH. *Fachinformation: Carboplatin-GRY® 10 mg/ml; Stand: März 2024*. 2024.
7. Du Bois D, Du Bois EF. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–11; discussion 12–3.
8. DESTATIS. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021*. Stand 27. März 2023. 2023.
9. Incyte Biosciences Germany GmbH. *Clinical Study Report: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (PODIUM-201)*. 2025.
10. GKV-SV. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 1. November 2025*. 2025.
11. KBV. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> Stand: 1. Quartal 2026. 2026.
12. Accord Healthcare B.V. *Fachinformation: Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: September 2021. 2021.
13. Gebro Pharma GmbH. *Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (Stand: Februar 2018)*. 2018.
14. ratiopharm GmbH. *Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung*. Stand: Dezember 2013. 2013.
15. EC. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 13.01.2023 über die Ausweisung des Arzneimittels "Retifanlimab" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates (MCC), EU/3/22/2743*. 2023.
16. 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.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

#### **Anwendungsgebiete**

##### *Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)*

ZYNYZ<sup>®</sup> wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC angewendet.

##### *Merkelzell-Karzinom (MCC)*

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### ***Dosierung***

##### *Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC)*

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

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

*Merkelzell-Karzinom (MCC)*

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

**Dosisanpassungen**

Eine Dosissteigerung oder -reduzierung von Retifanlimab ist nicht angezeigt. Die empfohlenen Dosisanpassungen zum Umgang mit immunbedingten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-16 aufgeführt.

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosisanpassungen

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

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung
		auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Grad 4 mit AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 10-fache des ULN ODER TB größer als das 3-fache des ULN	Endgültig absetzen.
Endokrinopathien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenniereninsuffizienz</li> <li>• Hypothyreose</li> <li>• Hyperthyroidismus</li> <li>• Diabetes mellitus Typ 1</li> <li>• Hyperglykämie</li> <li>• Hypophysitis</li> </ul>	Nebenniereninsuffizienz Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind
	Nebenniereninsuffizienz, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
	Hypothyreose, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hyperthyroidismus, Grad 3 oder 4	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Diabetes mellitus Typ 1, Grad 3 oder 4 (oder Hyperglykämie)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben oder anderweitig klinisch stabil sind.
	Hypophysitis Grad 2 (asymptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Kann nach einer eingestellten Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden
	Hypophysitis Grad 2 (symptomatisch z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Kann nach Einstellung durch eine Hormonersatztherapie wieder aufgenommen werden, wenn dies

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung
		angezeigt ist und die Steroide ausgeschlichen wurden.
	Hypophysitis Grad 3 oder 4 (symptomatisch)	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben. Endgültig absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden keine Besserung eintritt oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Steroiden nicht auf weniger als 10 mg/Tag (oder Äquivalent) verringert werden kann.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Kreatinin im Blut erhöht, Grad 2	Aussetzen, bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 zurückgebildet haben.
	Kreatinin im Blut erhöht Grad 3 oder 4	Endgültig absetzen. <sup>b</sup>
Nebenwirkungen der Haut	Grad 3 oder Verdacht auf SJS oder Verdacht auf TEN Anhaltend Grad 2 ( $\geq 2$ 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 ( $\geq 12$ Wochen nach der letzten Dosis) Rezidivierend Grad 3 oder 4 Rezidivierende Pneumonitis Grad 2	Endgültig absetzen.
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 1	Unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit verringern.
	Grad 2	Erstes Auftreten: Infusion unterbrechen und mit 50 % der ursprünglichen Geschwindigkeit wieder aufnehmen, wenn die Symptome innerhalb von 1 Stunde verschwinden.

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung
		Spätere Vorkommnisse: Nach der empfohlenen Prophylaxe endgültig absetzen.
	Grad 3	Endgültig absetzen. Reagiert der Patient rasch auf eine symptomatische Behandlung und/oder auf eine kurze Unterbrechung der Infusion, muss Retifanlimab nicht endgültig abgesetzt werden
	Grad 4	Endgültig absetzen.
<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>		

### ***Patientenkarte***

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten ab 65 Jahren erforderlich.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

***Art der Anwendung***

ZYNYZ<sup>®</sup> ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss verdünnt und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden.

ZYNYZ<sup>®</sup> darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

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

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

***Gegenanzeigen***

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

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

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

***Immunbedingte Nebenwirkungen***

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

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

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

Äquivalent) oder ein anderes geeignetes Arzneimittel verabreicht werden. Nach einer Besserung auf Grad  $\leq 1$  sollte das Ausschleichen des Kortikosteroid eingeleitet und mindestens einen Monat lang fortgesetzt werden (siehe Tabelle 3-16).

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

#### Immunbedingte Pneumonitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Pneumonitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Der Verdacht auf Pneumonitis sollte durch radiologische Bildgebung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Die Patienten sollten durch Dosisanpassung bei der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-16).

#### Immunbedingte Kolitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Kolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und durch Dosisanpassung bei der Retifanlimab-Therapie und mit Antidiarrhoika sowie Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-16).

#### Immunbedingte Hepatitis

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hepatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten vor und regelmäßig während der Behandlung auf abnorme Lebertests überwacht werden, wenn dies aufgrund der klinischen Bewertung angezeigt ist, und durch Dosisanpassung der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden behandelt werden (siehe Tabelle 3-16). Bei Hepatitis Grad 1 sollte die Überwachung der Leberwerte auf zweimal pro Woche erhöht werden, bis die Leberwerte wieder den Ausgangswert erreichen.

#### Immunbedingte Endokrinopathien

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

### *Hypothyreose und Hyperthyroidismus*

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hypothyreose und Hyperthyroidismus (einschließlich Thyroiditis) berichtet. Immunbedingte Hypothyreose und Hyperthyroidismus (einschließlich Thyroiditis) sollten durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-16 behandelt werden.

### *Hypophysitis*

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis überwacht und je nach klinischer Indikation durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie und mit Kortikosteroiden sowie Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Tabelle 3-16).

### *Nebenniereninsuffizienz*

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingter Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht und je nach klinischer Indikation mit Kortikosteroiden und Hormonsubstitution behandelt werden (siehe Tabelle 3-16).

### *Diabetes mellitus Typ 1*

Bei Patienten, die mit PD-1-Hemmern behandelt wurden, wurden Fälle von immunbedingtem Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden, sofern dies aufgrund der klinischen Bewertung angezeigt ist, und mit oralen Antidiabetika oder Insulin und durch Änderungen der Retifanlimab-Therapie behandelt werden (siehe Tabelle 3-16).

### *Immunbedingte Nephritis*

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

### *Immunbedingte Hautreaktionen*

Bei mit Retifanlimab behandelten Patienten wurden Fälle von immunbedingten Hautreaktionen, wie toxische epidermale Nekrolyse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). Bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen überwacht werden. Immunbedingte Hautreaktionen sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-16 behandelt werden.

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

#### Andere immunbedingte Nebenwirkungen

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

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

#### Infusionsbedingte Reaktionen

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

#### Hämatologie

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

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

#### Transplantationsbedingte Nebenwirkungen

##### Abstoßung von transplantierten soliden Organen

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

##### Komplikationen bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT)

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

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

#### *Aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossene Patienten*

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

#### *Natriumgehalt*

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

#### ***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

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

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

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

#### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

##### *Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung*

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

### *Schwangerschaft*

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

### *Stillzeit*

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

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

### *Fertilität*

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

### ***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

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

## ***Nebenwirkungen***

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

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

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

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

### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Die in den gepoolten Daten gemeldeten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit ZYNYZ als Monotherapie (n = 452) oder in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel (n = 154) behandelt wurden, sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

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

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Retifanlimab behandelt wurden

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

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

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

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

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

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

*Immunbedingte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC)*

#### *Immunbedingte Pneumonitis*

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

#### *Immunbedingte Kolitis*

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

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

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

#### Immunbedingte Nephritis

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

#### Immunbedingte Endokrinopathien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Immunbedingte Hepatitis

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

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

### Immunbedingte Hautreaktionen

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

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

### Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

### Laborwertabweichungen

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

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

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

63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

anzuzeigen.

### **Überdosierung**

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

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

- Gebrauchsinformation
- Patientenkarte

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

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

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

#### **Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen**

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

Tabelle 3-18: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

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

**Zusammenfassung der bedeutsamen Risiken und fehlenden Informationen**

Tabelle 3-19: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

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

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

Tabelle 3-20: Liste über bedeutsame Risiken und fehlende Informationen

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Retifanlimab (ZYNYZ®)</b>			
1	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	ZYNYZ® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss verdünnt und als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht werden. (Seite 6, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	ZYNYZ® darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. (Seite 6, Abschnitt 4.2)  ZYNYZ® darf nur über einen intravenösen Zugang mit einem sterilen Leitungs- oder Aufsetzmembranfilter aus nicht-pyrogenem, Polyethersulfon mit geringer Proteinbindung, Polyvinylidenfluorid oder Celluloseacetat mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 5 µm oder mit einem Drahtgewebefilter mit einer Filterfeinheit von 15 µm als	Ja

		Leitungs- oder Aufsetzfilter verabreicht 7 werden. Andere Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig über dasselbe Infusionssystem verabreicht werden. (Seite 6, Abschnitt 4.2)	
<b>Carboplatin</b>			
3	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg Carboplatin/m als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
4	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)		Ja
<b>Paclitaxel</b>			
5	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Paclitaxel sollte nur in spezialisierten Einrichtungen für die Anwendung zytotoxischer Arzneimittel unter Aufsicht eines qualifizierten Onkologen angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). (Seite 1, Abschnitt 4.2)  Paclitaxel Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und darf nur intravenös gegeben werden. (Seite 2, Abschnitt 4.2)  Paclitaxel Accord muss über einen In-line Filter mit einer Mikroporenmembran mit einem Porendurchmesser von $\leq 0,22 \mu\text{m}$ intravenös infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6). (Seite 2, Abschnitt 4.2)	Ja
6	Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)		Ja

7	<p><b>Prämedikation</b>  Dexamethason 2 Tabletten à 20 mg pro Behandlung (p. o.) Bsp. DEXA-METHASON TAD 20 mg Tabletten  PZN 13721913  Diphenhydramin 50 mg (i. v.) oder ein vergleichbares Antihistamin  Bsp. HISTAKUT  Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslg.  PZN 14039916  Cimetidin 300 mg (i. v.)  Bsp. H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injekt.-Lsg.Amp.  PZN 04109633</p>	<p>Bei allen Patienten muss vor der Anwendung von Paclitaxel Accord eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten erfolgen.  (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p>	Ja
---	--	---	----

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Fachinformation: März 2026 (1), März 2024 (2) und September 2021 (3).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.*

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM (Stand: 1. Quartal 2026) abgebildet.

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

Stand: 1. Quartal 2026 (4).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die*

*Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. EMA. ZYNYZ: EPAR - Produktinformation. Stand: März 2026. 2026.
2. TEVA GmbH. Fachinformation: Carboplatin-GRY® 10 mg/ml; Stand: März 2024. 2024.
3. Accord Healthcare B.V. Fachinformation: Paclitaxel Accord 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2021. 2021.
4. KBV. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> Stand: 1. Quartal 2026. 2026.

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

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

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

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

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

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

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

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

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

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

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.