

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Juli 2026

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Retifanlimab
(Monotherapie beim metastasierten oder rezidierten Merkelzellkarzinom)**

veröffentlicht am 1. Juli 2026

Vorgangsnummer 2026-04-01-D-1286

IQWiG Bericht Nr. 2268

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Retifanlimab (Zynyz®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei einem neuen Arzneimittel für das Merkelzellkarzinom. Retifanlimab ist als Monotherapie zugelassen für die Erstbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem oder rezidivierendem, lokal fortgeschrittenem Merkelzell-Karzinom (MCC), die nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet sind. Retifanlimab hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat den Bericht erstellt. Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	nicht quantifizierbar	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Retifanlimab ist ein PD-1-Inhibitor und damit ein weiteres Arzneimittel aus der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Standard beim lokal fortgeschrittenen, nicht operablen und beim metastasierten Merkelzellkarzinom ist Avelumab.
- Basis dieser frühen Nutzenbewertung ist die internationale, offene, multizentrische Phase-II-Studie POD1UM-201.
- Hier führte Retifanlimab zu einer Ansprechrates von 54,5%, einem medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 16 Monaten und einer 3-Jahres-Überlebensrate von 63%.
- Das Nebenwirkungsprofil entsprach dem Profil der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Der Bericht des G-BA identifiziert keine positiven und keine negativen Effekte.

Retifanlimab ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel bei Pat. mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem und mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Mangels eines methodisch validen Vergleichs kann der Effekt gegenüber dem bereits zugelassenen Avelumab nicht quantifiziert werden.

2. Einleitung

Das Merkelzellkarzinom ist ein seltener, aggressiver Hauttumor [1-3]. Er gehört zu den neuroendokrinen Tumoren. In der Genese des Merkelzellkarzinoms spielen der Merkel Cell Polyoma Virus (MCV oder MCPyV) und UV Exposition eine wichtige Rolle. Weitere Risikofaktoren sind Immunsuppression und höheres Lebensalter. Die Inzidenz scheint in den letzten Jahren zugenommen zu haben. Die Zahl der Neuerkrankungen wird in Deutschland auf etwa 800-1000/Jahr geschätzt.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 75 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Das Merkelzellkarzinom ist charakterisiert durch lokal infiltratives Wachstum und Metastasierung.

Die Prognose ist stadienabhängig.

3. Stand des Wissens

Das Merkelzellkarzinom gehört zu den chemosensitiven Tumoren [1-3]. In der metastasierten Situation werden unterschiedliche Zytostatika eingesetzt, am häufigsten Platin-basierte Schemata in Kombination mit Etoposid. Ein alternatives Regime ist Cyclophosphamid in Kombination mit Doxorubicin und Vincristin. Die Ansprechraten liegen zwischen 20 und 70%, das mediane progressionsfreie Überleben aber nur bei 2-3 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 8-9 Monaten.

Merkelzellkarzinom sind auch sehr sensitiv gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren [4]. Die Therapie hat sich 2017 durch die Zulassung des PD-L1-Inhibitors Avelumab geändert. Basis der Zulassung war JAVELIN, eine nicht-randomisierte Studie bei Patienten in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms [5]. Avelumab führte in der Erstlinientherapie zu Ansprechraten von etwa 40%, die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei etwa 20 Monaten. Da die Ergebnisse zur Wirksamkeit und zur Verträglichkeit deutlich besser als die Ergebnisse zu Zytostatika waren, ist Avelumab der neue Therapiestandard geworden.

Retifanlimab gehört zu den Anti-PD-1-Antikörpern. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Retifanlimab beim lokal rezidivierenden oder metastasierten Merkelzellkarzinom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴
POD1UM-201 [6, Dossier]	keine systemische Vorthherapie	-	Retifanlimab	101	54,5 ⁵	16,0	n.b. ⁶

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechraten; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n.b. – nicht bestimmbar;

4. Dossier und Bewertung von Retifanlimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, auch keine Subpopulationen gebildet. Geeignet ist Avelumab.

4. 2. Studie

Grundlage dieser Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, nicht-randomisierte, offene Phase-III-Studie POD1UM-303. Hier wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem oder rezidiertem, lokal fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom aufgenommen, die nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet waren.

Der finale Datenschnitt war am 1. Juli 2024.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von POD1UM-201. Der Median war beim finalen Datenschnitt nicht erreicht. Nach 3 Jahren lag die Überlebensrate bei 63%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von POD1UM-201. Sie lag bei 16,03 Monaten.

Die Gesamtansprechrates lag bei 54,4%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität wurden mittels FACT-M (Melanom) erhoben. Hier zeigte sich im intraindividuellen Verlauf ein Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen / unerwünschte Ereignisse

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in POD1UM-303 traten bei 83,8% der Pat. im Retifanlimab-Arm und bei 77% im Kontrollarm auf. Eine übersichtliche Darstellung aller unerwünschten Ereignisse findet sich in der Primärpublikation aufgeführt.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

Preferred term, n (%)	Study cohort (N=101)	
	Any grade	Grade ≥ 3
Any TEAE	92 (91.1)	32 (31.7)
Asthenia	22 (21.8)	2 (2.0)
Pruritus	22 (21.8)	0
Diarrhea	19 (18.8)	0
Arthralgia	17 (16.8)	1 (1.0)
COVID-19	14 (13.9)	3 (3.0)
Constipation	12 (11.9)	0
Fever	11 (10.9)	0
Cough	10 (9.9)	0
Fatigue	10 (9.9)	0
Increased lipase	10 (9.9)	3 (3.0)
Nausea	10 (9.9)	0
Increased amylase	9 (8.9)	2 (2.0)
Hypothyroidism	8 (7.9)	0
Increased alanine aminotransferase	8 (7.9)	2 (2.0)
Blood creatinine increased	7 (6.9)	0

Preferred term, n (%)	Study cohort (N=101)	
	Any grade	Grade ≥ 3
Hypertension	7 (6.9)	1 (1.0)
Peripheral edema	7 (6.9)	0
Rash	7 (6.9)	0
Urinary tract infection	7 (6.9)	1 (1.0)
Anemia	6 (5.9)	2 (2.0)
Decreased appetite	6 (5.9)	0
Dry mouth	6 (5.9)	0
Erythema	6 (5.9)	0
Hyperthyroidism	6 (5.9)	0
Increased aspartate aminotransferase	6 (5.9)	1 (1.0)
Insomnia	6 (5.9)	0

Die Nebenwirkungen entsprechen dem Profil der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Zulassungsstudie brachen 20,8% der Pat. die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA identifiziert keine positiven und keine negativen Ergebnisse.

5. Kombinationstherapie

Retifanlimab wird nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Diskussion

Die Prognose des lokal fortgeschrittenen, nicht operablen und des metastasierten Merkelzellkarzinoms hat sich durch die Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich verbessert. Insofern passen die Daten zu Retifanlimab zu den bisher publizierten Ergebnissen, die auch zur Zulassung von Avelumab im Jahr 2017 geführt hatten.

Ist Retifanlimab wirksamer, nachhaltiger und/oder mit weniger Nebenwirkungen belastet? Diese Fragen können durch indirekte Vergleiche nicht schlüssig beantwortet werden. Dazu ist das Kollektiv der Pat. mit fortgeschrittenem Merkelzellkarzinom zu heterogen. Hier sind randomisierte Studien erforderlich.

Der neu zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor Retifanlimab verbessert die Prognose von Pat. mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem und mit metastasiertem Merkelzellkarzinom. Mangels eines Vergleichs kann der Effekt gegenüber dem bereits zugelassenen Avelumab nicht quantifiziert werden.

7. Literatur

1. [AWMF Leitlinienregister](#)

2. Gauci M-L, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. Eur J Cancer 171:203–31, 2022. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.043*[Google Scholar](#)
3. Becker JC, Stang A, Schrama D, Ugurel S: Merkel Cell Carcinoma: Integrating Epidemiology, Immunology, and Therapeutic Updates. Am J Clin Dermatol 25:541-557, 2024. DOI: [10.1007/s40257-024-00858-z](#)
4. deMoraes FCA, Kreuz M de Lara ICA et al.: Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with Merkel Cell Carcinoma: a systematic review and Meta-analysis. BMC Cancer 24:1357, 2024. DOI: [10.1186/s12885-024-13129-1](#)
5. Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS et al.: Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer 8: e000674, 2020. DOI: [10.1136/jitc-2020-000674](#)
6. Grignani G, Rutkowski P, Lebbé C et al.: Phase II study of retifanlimab in patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (POD1UM-201). J Immunother Cancer 13: e012478, 2025. DOI: [10.1136/jitc-2025-012478](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Brossart (Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik III, Bonn) erarbeitet.