

Retifanlimabi metastaatin tai uusiutuneen, paikallisesti edenneen merkelinsolukarsinooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
7/2025

Retifanlimabi metastaattisen tai uusiutuneen, paikallisesti edenneen merkelinsolukarsinooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 7/2025

Julkaisuajankohta syyskuu/2025
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2025

CC BY 4.0

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-83-8
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Marko Lamminsalo

FaT, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Atte Rahkonen

Proviisori, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat

Maija Tarkkanen

LT, dosentti
Ylilääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi klinisten asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	7
Abstract	9
Lyhenteet	11
1 Arvioinnin tavoite.....	12
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	13
2.1 Merkelinsolukarsinoma (MCC).....	13
2.2 Hoitovaihtoehdot merkelinsolukarsinoman hoidossa	13
2.3 Retifanimabi	15
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	15
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	16
3.1 Retifanimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	16
3.2 POD1UM-201-tutkimus	17
3.2.1 Tutkimukseen osallistuneet potilaat	19
3.3 Retifanimabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	21
3.3.1 Objekttiivinen kokonaisvasteisuus (ORR) ja vasteen kesto (DOR).....	23
3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	24
3.3.3 Kokonaiselossaoloaika (OS)	24
3.3.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu	25
3.4 Alaryhmäanalyysit.....	27
3.5 Turvallisuus.....	27
3.5.1 Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	29
3.6 Epäsuora vertailu	30
3.6.1 Naiivi epäsuora vertailu.....	30
3.6.2 Kaltaistettu epäsuora vertailu	32
3.6.3 Fimean arvio epäsuorasta vertailusta.....	33
3.7 Meneillään olevat tutkimukset	33
3.8 Pohdinta.....	34
4 Kustannukset ja budjettivaikutus	37
4.1 Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä käytetyt menetelmät	37
4.1.1 Vertailuhoito.....	37
4.1.2 Mallin rakenne	38
4.1.3 Hoidon kesto.....	38
4.1.4 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	38
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	39
4.2.1 Perusanalyysin tulokset	39
4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	39
4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja käytetyistä oletuksista	40
4.4 Fimean skenaarioanalyysi.....	41

4.4.1 Fimean skenaarioanalyysin tulokset	41
4.5 Potilasmääräarvio	42
4.5.1 Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio	42
4.5.2 Fimean potilasmääräarvio	42
4.6 Budjettivaikutukset	43
4.6.1 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta	43
4.6.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta	43
4.7 Pohdinta	44
5 Johtopäätökset	46
Lähteet	47
Liitteet	50

Tiivistelmä

Lamminsalo M, Rahkonen A. Retifanlimabi metastaattisen tai uusiutuneen, paikallisesti edenneen merkelinsolukarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2025. 58 s. ISBN 978-952-7299-83-8.

Avainsanat: Merkelinsolukarsinooma, retifanlimabi, pahanlaatuiset ihon kasvaimet, harvinaissairaudet

Tämän arvioinnin kohteena on retifanlimabi-hoito (kauppanimi Zynyz), joka on tarkoitettu monoterapiana ensilinjan hoitona metastaattista tai uusiutunutta, paikallisesti edennyttä merkelinsolukarsinoomaa sairastaville aikuispotilaille, joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla. Merkelinsolukarsinooma on harvinainen ja aggressiivinen ihosyöpä, jolle on ominaista paikallinen uusiutuminen sekä etäpesäkkeiden lähettäminen. Retifanlimabi on humanisoitu monoklonaalinen PD-1:n immunoglobuliini G4-luokan vasta-aine.

Tutkimusnäyttö retifanlimabin tehosta ja turvallisuudesta tarkasteltavassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin II avoimeen yksihaaraiseen monikeskustutkimukseen (POD1UM-201). Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli objektiivinen kokonaisvaste (ORR) puolueettoman arviointiryhmän arvioimana. Keskeisiä toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto, taudinhallinnan aste, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Tehotuloksissa keskityttiin potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet sairautensa hoitoon aiempaa solunsalpaajahoitoa tai immunoterapiaa (n = 101). Potilaiden keski-ikä oli 71,1 vuotta ja 76 % oli vähintään 65-vuotiaita. Potilaat olivat enimmäkseen miehiä (67 %), valkoihoisia tai kaukasialaisia (77 %), ja kaikilla oli hyvä toimintakyky (ECOG-toimintakykyluokka 0–1). Potilaiden ominaispiirteet vastasivat pääosin arvioinnin kohdepopulaatiota, joskin potilaiden keski-ikä oli hieman kirjallisuudessa esitettyä matalampi.

POD1UM-201-tutkimuksen lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) objektiivinen kokonaisvasteosuus oli 55 %. Potilaista 18 % sai täydellisen vasteen ja 37 % sai osittaisen vasteen. Vasteen keston mediaani oli osittaisen vasteen saaneilla potilailla 25,3 kuukautta, ja mediaania ei ollut saavutettu täydellisen vasteen saaneilla potilailla. Taudinhallinnan aste oli 60 %. Arvioitu mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 16,0 kuukautta ja kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut vielä saavutettu seuranta-ajan mediaanin ollessa 35,7 kuukautta. Arviodut elossaolo-osuudet 12, 24 ja 48 kuukauden jälkeen olivat 79 %, 67 % ja 58 %. Retifanlimabi-hoidon keston mediaani oli 10,3 kuukautta. Potilaista noin kolmannes (n = 37) sai jotain jatkohoitoa, ja heistä noin puolet PD-(L)1-estäjää. Tietoa jatkohoidojen vaikutuksesta potilaiden kokonaiselossaoloaikaan ei ole raportoitu.

Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin yleisellä EQ-5D- ja ihosyöpäspesifillä FACT-M-elämänlaatumittarilla. Mittaustulosten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä selkeitä johtopäätöksiä hoidon vaikutuksista elämänlaatuun.

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin yli 40 % objektiivinen kokonaisvasteosuus lähes kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä. Merkelinpolyoomavirus (MCPyV)- ja PD-(L)1-statuksella ei ollut eroa ORR:n suhteen. Alaryhmäanalyysin eksploratorisen luonteen takia ei voida sanoa, että jokin alaryhmä hyötyisi retifanlimabi-hoidosta enemmän kuin joku toinen.

Merkelinsolukarsinoomaa sairastavista turvallisuuspopulaation potilaista (n = 107) lähes kaikilla ilmeni hoidon aikana vähintään yksi haittatapahtuma ja suurimmalla osalla haittatapahtuma liittyi hoitoon. Vakavia haittatapahtumia ilmeni joka neljännellä ja hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia joka kymmenennellä. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haitat olivat astenia, kutina ja ripuli. Raportoidut haittatapahtumat olivat samankaltaisia muiden PD-(L)1-vasta-ainehoitojen kanssa. Tutkimuksen aikana kuoli 39 (38,6 %) potilasta.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun, jossa retifanlimabia (PD-1-vasta-aine) verrattiin avelumabiin (PD-L1-vasta-aine) naiivin sekä ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin. Vertailun tulosten mukaan retifanlimabi näyttäytyi avelumabia parempana ORR-, PFS- ja OS-lukuarvojen suhteen potilailla, joilla oli metastaatinen merkelinsolukarsinooma. Epäsuoraan vertailuun menetelmänä liittyvän epävarmuuden vuoksi myyntiluvan haltija tulkitsee toteuttamansa epäsuoran vertailun tuloksia konservatiivisesti niin, että retifanlimabi olisi teholtaan jokseenkin samankaltainen tai vähintään yhtä tehokas ("non-inferior") kuin avelumabi. Fimean arviointiryhmän arvion mukaan epäsuoraan vertailuun liittyvän epävarmuuden vuoksi suoraviivaisia päätelmiä hoitojen keskinäisestä paremmuudesta tarkasteltujen lopputulosmuuttujien suhteen ei voida tehdä, mutta myyntiluvan haltijan lähestymistapa on riittävä tämän arvioinnin tarkoituksiin.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle kustannusten minimointianalyysin, joka perustuu olettamukseen verrattavien hoitojen samankaltaisista vaikutuksista. Analyysissä verrattiin retifanlimabi- ja avelumabi-hoitoja. Analyysi huomioi lääke- sekä annostelukustannukset ja muiden kustannusten oletettiin olevan samanarvoisia. Perusanalyysissä molempien hoitojen oletettiin kestävän vuoden ajan (retifanlimabi 13 infuusiokertaa ja avelumabi 26 infuusiokertaa). Tällöin retifanlimabi-hoidon potilaskohtaiset kokonaiskustannukset olisivat noin 122 000 € vuodessa ja hoito olisi noin 14 000 € kalliimpaa kuin avelumabi-hoito verottomin tukkuhinnoin laskettuna. Herkkyysanalyysin perusteella retifanlimabin pakkauskohtainen hinta tarvitsee noin 12,3 % suuruisen alennuksen ollakseen kustannusneutraali avelumabin kanssa.

Fimea toteutti skenaarioanalyysin, jossa käytettiin hoidon keston molempien hoitojen pivotaalitutkimusten mukaisia tietoja. Skenaariossa retifanlimabia annettiin 12 infuusiokertaa (hoidon keston mediaani 10,3 kuukautta) ja avelumabia 11,5 infuusiokertaa (hoidon keston mediaani noin 5,5 kuukautta). Fimean skenaarioanalyysissä kokonaiskustannukset retifanlimabi-hoidolle olivat noin 112 000 € ja avelumabi-hoidolle noin 48 000 €.

Myyntiluvan haltija arvioi Suomessa hoidolle soveltuvien potilaiden määräksi kaksi vuosittaista potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan tämä on aliarvio, ja vaikka tarkkaa arviota on mahdotonta antaa, potilaiden kokonaismäärä voisi olla korkeintaan noin 10 potilasta vuodessa.

Fimea arvioi retifanlimabi-hoidon vuosittaisen budjettivaikutuksen olevan listahinnoin noin 0,3–0,6 miljoonaa € kustannuksia lisäävä. Arvio perustui Fimean skenaarioanalyysiin, Fimean kliinisen asiantuntijan arvioon potilasmäärästä sekä oletukseen, että vähintään puolet potilaista hoidetaan retifanlimabilla avelumabin sijaan. Budjettivaikutuksen keskeisimmät epävarmuustekijät ovat potilasmäärä, hoidon kesto ja potilaiden jakautuminen eri hoitojen välille.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Lamminsalo M, Rahkonen A. Retifanlimab för behandling av metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat Merkelcellskarcinom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2025. 58 s. ISBN 978-952-7299-83-8.

Nyckelord: Merkelcellskarcinom, retifanlimab, malign hudcancer, ovanliga sjukdomar

Denna utvärdering gäller behandling med retifanlimab (handelsnamn Zynyz), som är avsedd som monoterapi för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserat eller recidiverande lokalt avancerat Merkelcellskarcinom där kurativ kirurgi eller strålbehandling ej är lämpligt. Merkelcellskarcinom är en sällsynt och aggressiv hudcancer, som kännetecknas av lokalt återfall och bildning av fjärrmetastaser. Retifanlimab är en humaniserad monoklonal immunoglobulin G4-antikropp mot PD-1.

Forskningsbevisen om retifanlimabs effekt och säkerhet vid den aktuella indikationen baseras huvudsakligen på en öppen, enarmad, multicenterstudie i fas II (POD1UM-201). Det primära effektmåttet var objektiv svarsfrekvens (ORR) bedömd av en oberoende granskningskommitté. Huvudsakliga sekundära effektmått var svarsduration, grad av sjukdomskontroll, progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Effektnesultatet fokuserade på patienter som inte tidigare fått cellgiftsbehandling eller immunterapi mot sin sjukdom (n = 101). Patienternas medelålder var 71,1 år och 76 % var minst 65 år gamla. De flesta patienter var män (67 %), vita eller kaukasiska (77 %), och samtliga hade god funktionsstatus (ECOG-funktionsklass 0–1). Patienternas egenskaper motsvarade i stort sett målgruppen, även om medelåldern var något lägre än vad som rapporterats i litteraturen.

I den slutliga analysen av POD1UM-201-studien (datainsamlingen avslutades 1.7.2024) var den objektiva total svarsfrekvens 55 %, varav 18 % var komplett respons och 37 % partiell respons. Medianen för svarsduration bland patienter med partiell respons var 25,3 månader, och medianen hade inte uppnåtts för patienter med komplett respons. Grad av sjukdomskontroll var 60 %. Den uppskattade medianen för progressionsfri överlevnad var 16,0 månader och medianen för total överlevnad hade ännu inte uppnåtts, med medianuppföljningstiden på 35,7 månader. Uppskattad överlevnad efter 12, 24 och 48 månader var 79 %, 67 % och 58 %. Medianduration för behandling med retifanlimab var 10,3 månader. Omkring en tredjedel av patienterna (n = 37) fick någon form av fortsatt behandling, och av dem fick ungefär hälften PD-(L)1-hämmare. Det finns ingen rapporterad information om effekterna av fortsatt behandling på patienternas totala överlevnad.

Hälsorelaterad livskvalitet mättes med generella EQ-5D och hudcancerspecifika FACT-M livskvalitetsinstrument. Mätresultaten tillåter dock inte några tydliga slutsatser om behandlingens inverkan på livskvaliteten.

I subgruppsanalyser observerades över 40 % objektiv svarsfrekvens i nästan alla fördefinierade subgrupper. Merkelpolyomvirus (MCPyV)- och PD-(L)1-status hade ingen betydelse för ORR. På grund av subgruppsanalysens explorativa karaktär kan man inte säga att någon subgrupp skulle ha större nytta av retifanlimabbehandling än någon annan.

Bland säkerhetspopulationen av patienter med Merkelcellskarcinom (n = 107) hade nästan alla minst en biverkning under behandlingen, och för de flesta var biverkningen relaterad till behandlingen. Allvarliga biverkningar förekom hos var fjärde patient och behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar hos var tionde. De vanligaste biverkningarna under behandlingen var asteni, klåda och diarré. Rapporterade biverkningar liknade dem för andra PD-(L)1-antikroppsbehandlingar. Under studien avled 39 (38,6 %) patienter.

Innehavaren av försäljningstillståndet lämnade till Fimea en indirekt jämförelse där retifanlimab (PD-1-antikropp) jämfördes med avelumab (PD-L1-antikropp) via både naiv och icke-ankrad liknande indirekt jämförelse. Enligt jämförelsens resultat framstod retifanlimab som bättre än avelumab avseende ORR-, PFS- och OS-värden hos patienter med metastaserat Merkelcellskarcinom. På grund av osäkerheten i den indirekta jämförelsemetoden tolkar innehavaren av försäljningstillståndet resultaten konservativt, särskilt vid bedömning av kostnadseffekter, så att retifanlimab skulle vara ungefär lika effektiv eller minst lika effektiv ("non-inferior") som avelumab. Fimeas utvärderingsgrupp anser att det finns osäkerhet kopplad till indirekta jämförelser, men anser att tillvägagångssättet är tillräckligt för denna utvärderings syfte.

Innehavaren av försäljningstillståndet lämnade till Fimea en kostnadsminimeringsanalys, som bygger på antagandet om liknande effekter mellan de jämförda behandlingarna. I analysen jämfördes behandlingarna med retifanlimab och avelumab. Analysen beaktade läkemedels- och administreringskostnader och övriga kostnader antogs vara lika. I grundanalysen antogs båda behandlingarna pågå under ett år (retifanlimab 13 infusionstillfällen och avelumab 26 infusionstillfällen). Då skulle de totala kostnaderna per patient för retifanlimabbehandling vara omkring 122 000 € per år, vilket skulle vara cirka 14 000 € dyrare än avelumabbehandling, beräknat till nettopriser utan skatt. Enligt känslighetsanalys skulle priset per förpackning för retifanlimab behöva en rabatt på cirka 12,3 % för att vara kostnadsneutral jämfört med avelumab.

Fimea genomförde en scenarioanalys där behandlingens längden för båda behandlingarna baserades på data från respektive pivotala studie. I scenariot gavs retifanlimab vid 12 infusionstillfällen (medianduration 10,3 månader) och avelumab vid 11,5 infusionstillfällen (medianduration cirka 5,5 månader). I Fimeas scenarioanalys var de totala kostnaderna för retifanlimabbehandling cirka 112 000 € och för avelumabbehandling cirka 48 000 €.

Innehavaren av försäljningstillståndet uppskattade antalet patienter i Finland som är lämpliga för behandlingen till två per år. Enligt Fimeas kliniska expert är detta en underskattning, och även om det är omöjligt att ge en exakt uppskattning kan det totala antalet patienter vara mest omkring 10 per år.

Fimea uppskattar att den årliga budgetpåverkan för behandling med retifanlimab, baserat på listpriser, är cirka 0,3–0,6 miljoner € i ökade kostnader. Bedömningen baserades på Fimeas scenarioanalys, Fimeas kliniska experts uppskattning av antalet patienter samt antagandet att minst hälften av patienterna får retifanlimab i stället för avelumab. De största osäkerhetsfaktorerna i analysen är antalet patienter, behandlingens längd och fördelningen av patienter mellan olika behandlingar.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Lamminsalo M, Rahkonen A. Retifanlimab for treatment of metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 7/2025. 58 p. ISBN 978-952-7299-83-8.

Keywords: Merkel cell carcinoma, retifanlimab, malignant skin neoplasms, rare diseases

This assessment concerns retifanlimab (brand name Zynyz) which is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma (MCC) not amenable to curative surgery or radiation therapy. Merkel cell carcinoma is a rare and aggressive skin cancer, characterised by local recurrence and the formation of distant metastases. Retifanlimab is a humanised monoclonal antibody of the immunoglobulin G4 class targeting PD-1.

The research evidence for the efficacy and safety of retifanlimab in this indication is mainly based on a single phase II open-label, single-arm, multicentre study (POD1UM-201). The primary efficacy endpoint was objective overall response rate (ORR) as assessed by an independent central review committee. Key secondary efficacy endpoints included duration of response, disease control rate, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). Efficacy results focused on patients who had not received prior systemic therapy for their advanced disease (n = 101). The mean age of patients was 71.1 years, with 76% aged at least 65 years. Most patients were male (67%), white or Caucasian (77%), and all had good performance score (ECOG performance score 0–1). The baseline characteristics of the patients broadly corresponded to the target population of the assessment, although the mean age of patients was slightly lower than reported in the literature.

In the final analysis of the POD1UM-201 study (data cut-off July 1, 2024), the objective overall response rate was 55% with 18% of patients achieving complete response and 37% of patients achieving partial response. The median duration of response for patients with partial responses was 25.3 months, and the median was not reached for those with complete responses. The disease control rate was 60%. The estimated median progression-free survival was 16.0 months, and the median overall survival had not yet been reached, with the median follow-up time being 35.7 months. The estimated survival rates at 12, 24, and 48 months were 79%, 67%, and 58%, respectively. The median treatment duration was 10.3 months. Approximately one third of patients (n = 37) received some form of subsequent therapy, with about half of these receiving a PD-(L)1 inhibitor. Data on the impact of subsequent therapies on overall survival has not been reported.

Health-related quality of life was measured using generic EQ-5D and skin cancer-specific FACT-M instruments. However, no clear conclusions can be drawn from the measurements regarding the impact of treatment on quality of life.

Subgroup analyses showed an objective overall response rate of over 40% in almost all predefined subgroups. There was no difference in ORR regardless of the pattern of Merkel cell polyomavirus (MCPyV) or PD-(L)1 expression. Due to the exploratory nature of the subgroup analysis, it cannot be concluded that any subgroup benefits more from retifanlimab treatment than another.

Nearly all Merkel cell carcinoma patients in the safety population ($n = 107$) experienced at least one adverse event during treatment, with most adverse events being treatment related. Serious adverse events occurred in one in four patients, and serious treatment-related adverse events in one in ten. The most common adverse events during treatment were asthenia, pruritus, and diarrhea. The reported adverse events reflect the known safety profile of PD-(L)1 inhibitory treatments. During the study, 39 patients (38.6%) died.

The marketing authorisation holder provided Fimea with an indirect comparison in which retifanlimab (a PD-1 antibody) was compared to avelumab (a PD-L1 antibody) using naïve comparison and unanchored matched indirect comparison methods. Retifanlimab appeared superior to avelumab in terms of ORR, PFS, and OS values in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Due to uncertainties associated with the indirect comparison method, the marketing authorisation holder interprets the results conservatively such that retifanlimab can be considered approximately as effective or at least non-inferior to avelumab. According to Fimea's assessment group, there is uncertainty associated with the indirect comparison, but the presented approach is sufficient for the purposes of this assessment.

In the cost minimization analysis provided by the marketing authorisation holder, the therapeutic effects of retifanlimab and avelumab treatments were conservatively assumed to be similar based on the results of the indirect comparison. The analysis considered drug and administration costs while other costs were assumed to be equivalent. In the base case, the duration of both treatments was assumed to be one year (retifanlimab 13 infusions; avelumab 26 infusions). The annual per-patient cost of retifanlimab treatment were approximately €122,000, which is approximately €14,000 more expensive than avelumab treatment based on wholesale prices excluding VAT. According to the sensitivity analysis, retifanlimab's price per package would need to be reduced by approximately 12.3% to achieve cost neutrality with avelumab.

Fimea conducted a scenario analysis using the treatment durations reported in the pivotal studies for both treatments. In this scenario, retifanlimab was administered for 12 infusions (median duration of treatment 10.3 months) and avelumab for 11.5 infusions (median duration of treatment approximately 5.5 months). In Fimea's scenario analysis, the total cost of retifanlimab treatment was approximately €112,000, which was roughly €65,000 more expensive than avelumab treatment.

The marketing authorisation holder estimated that the number of suitable patients for treatment in Finland is two per year. According to Fimea's clinical expert, this is an underestimation, and while it is impossible to provide an exact estimate, the total number of patients could be at maximum 10 patients per year.

Fimea estimates the annual budget impact of retifanlimab treatment at list prices to be approximately €0.3–0.6 million in additional costs. The estimate was based on Fimea's scenario analysis, the clinical expert's assessment of patient numbers, and the assumption that at least half of patients would be treated with retifanlimab instead of avelumab. The main sources of uncertainty in the budget impact analysis are the number of patients, duration of treatment, and distribution of patients between the different treatments.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

CR	Täydellinen vaste (complete response)
DCR	Taudinhallinnan aste (Disease Control Rate)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden toimintakykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EPAR	EMAn lääkevalmisteesta tekemä julkinen arviointiraportti (European Public Assessment Report)
EQ-5D-5L	Geneerinen elämänlaatumittari, sisältää 5 kysymykseen 5 vastausvaihtoehtoa sekä visuaalisen elämänlaatukysymyksen (jana asteikolla 0–100)
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society For Medical Oncology)
EURACAN	Euroopan harvinaisten kiinteiden kasvainten verkosto (European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers)
FACT-M	Ihosityöpäspesifi elämänlaatumittari (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma)
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration)
ICRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent central review committee)
irAE	Immuunivälitteinen haittatapahtuma (immune-related adverse event)
iRECIST	Immunologisille hoidoille sovelletut kiinteiden kasvainten hoitovasteiden arviointikriteerit (Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
IRR	Infuusioon liittyvät haittatapahtumat (infusion-related reaction)
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MCC	Merkelinsolukarsinooma (Merkel cell carcinoma)
MCPyV	Merkelinsolupolyoomavirus (Merkel cell polyoma virus)
NE	Ei arvioitavissa (Not estimable)
ORR	Objektiivinen kokonaisvasteosuus (objective response rate) [CR+PR]
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PR	Osittainen vaste (partial response)
RECIST	Kiinteiden kasvainten hoitovasteiden arviointikriteerit (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää retifanlimabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia metastoittaisen tai uusiutuneen, paikallisesti edenneen merkelinsolukarsinooman (MCC) hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

Väestö	Metastaattista tai uusiutunutta, paikallisesti edennyt merkelinsolukarsinoomaa (MCC) sairastavat aikuispotilaat, joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla
Arvioitava lääkehoito	Retifanlimabi monoterapiana
Vertailuhoito	Avelumabi monoterapiana
Lopputulokset	Kokonaisvasteisuus (ORR) Kokonaiselossaoloaika (OS) Ellosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Haittatapahtumat/turvallisuus Kustannukset Budjettivaikutus Kustannusten minimointi

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Merkelinsolukarsinooma (MCC)

Merkelinsolukarsinooma (MCC) on harvinainen ja aggressiivinen ihosyöpä, jolle on ominaista paikallinen uusiutuminen noin puolella potilaista sekä etäpesäkkeiden lähettäminen (1). MCC:n ilmaantuvuuden arvioidaan olevan maailmanlaajuisesti noin 0,1–2,2 / 100 000 ihmistä (1,2) ja Suomessa noin 0,1–0,2 / 100 000 (3,4). Vuosina 1983–2016 Suomessa diagnosoitiin 376 uutta MCC-tapausta, keskimäärin hieman yli 10 tapausta vuodessa (4,5). Vuonna 2016 uusia tapauksia diagnosoitiin 22 potilaalla. Taudin ilmaantuvuus on ollut maailmanlaajuisesti kasvussa (2). Ilmaantuvuus kohoaa iän myötä ja tautiin sairastuu useimmiten yli 75-vuotiaat. Vuosina 2005–2016 diagnosoiduilla suomalaisilla potilailla keskimääräinen elossaoloaika oli 2,9 vuotta (5). Viiden vuoden elossaolo-osuus vaihtelee levinneisyyden asteen mukaan ollen keskimäärin imusolmukkeisiin levinneellä taudilla noin 35 % ja etäpesäkkeisellä taudilla noin 14 % (6).

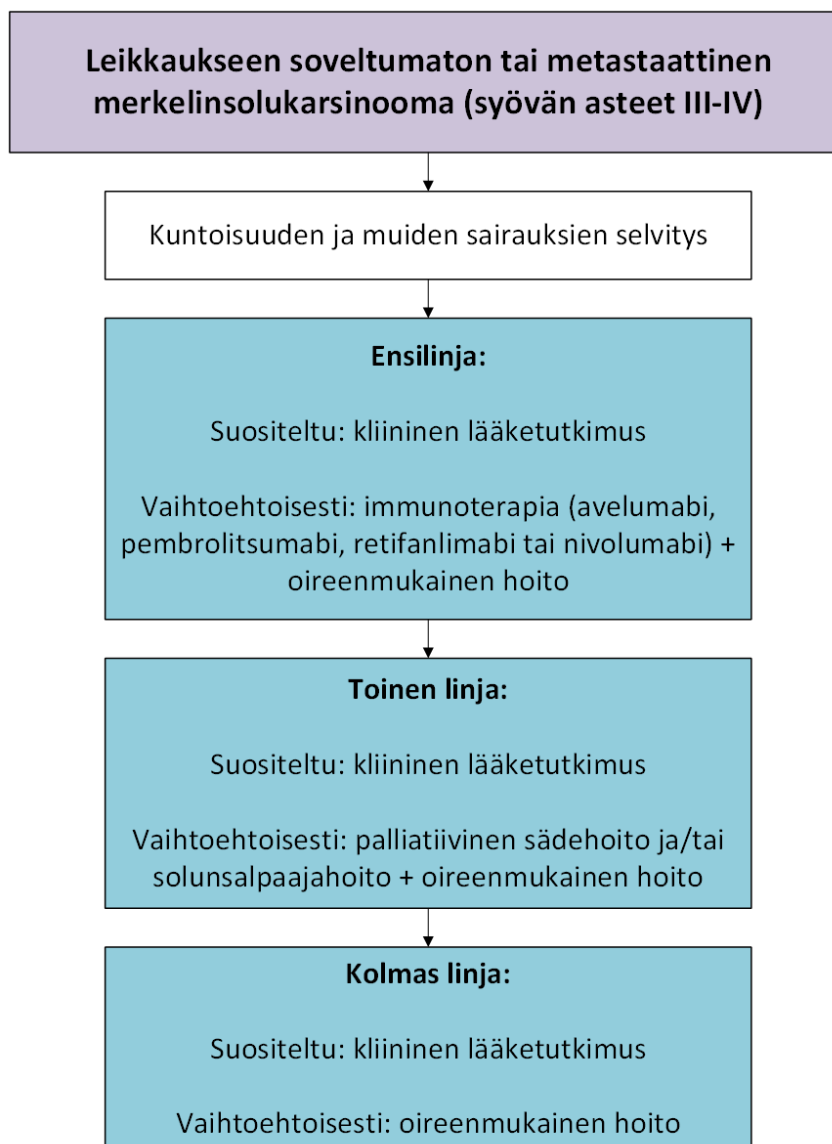
MCC on yleensä nopeasti kehittyvä, oireeton, alkuvaiheissa erehdyttävästi hyvänlaatuisen näköinen ihomuutos tyypillisesti joko pään ja kaulan alueella tai raajoissa (3,7). MCC:n syntyssyyt ovat pääosin merkelinsolupolyoomavirus (MCPyV, 80 % tapauksista) sekä UV-säteilystä (20 % tapauksista) johtuvat runsaat DNA-mutaatiot (8). Huonon ennusteen keskeisimmät riskitekijät ovat korkea ikä, miessukupuoli, immunosuppressio, kasvaimen suuri koko sekä taudin leviäminen imusolmukkeisiin (3,9). Potilaista noin 26–36 %:lla tauti leviää imusolmukkeisiin ja 6–16 %:lla lähettää etäpesäkkeitä keuhkoihin, lisämunuaisiin, haimaan, maksaan, aivoihin ja luuytimeen (10–16). Tauti uusiutuu noin 40 %:lla potilaista ja on usein parantumaton (17,18).

2.2 Hoitovaihtoehdot merkelinsolukarsinooman hoidossa

MCC:n hoitoon ei ole Suomessa kansallista hoitosuosittelusta. Hoitokäytäntö perustuu kansainvälisiin suosituksiin kuten Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO) ja Euroopan harvinaisten kiinteiden kasvainten verkoston (EURACAN) yhteissuositukseen (19) sekä yhdysvaltalaisen syöpäverkoston (NCCN) (20) hoitosuositukseen.

Hoidon valinta perustuu kasvaimen kokoon ja levinneisyyteen, erityisesti imusolmukelevinneisyyteen (19). Rajatulla alueella ilmenevissä tapauksissa (asteen I–III MCC) ensisijainen hoito on leikkaus, jota seuraa tarvittaessa postoperatiivinen sädehoito riskitekijöiden perusteella. Jos leikkaus ei ole mahdollinen, harkitaan definitiivistä sädehoitoa. Leikkaukseen tai sädehoitoon soveltumatonta metastaattista tai uusiutunutta, paikallisesti edennyt tautia (asteen III–IV MCC) suositellaan hoidettavaksi immunoterapialla. Solunsalpaajahoitoa (kuten taksaanit, topotekaani, etoposidi-sisplatiini, etoposidi-karboplatiini tai syklofosfamidi-doksorubisiini-vinkristiini), palliatiivista sädehoitoa ja oireenmukaista hoitoa tai osallistumista klinisiin tutkimuksiin tulisi harkita klinisen tilanteen mukaan. ESMO-EURACAN-hoitosuosittelusta asteen III–IV MCC:n hoidossa on havainnollistettu **kuviossa 1**.

Vuonna 2024 päivitettyissä ESMO-EURACAN- (19) ja NCCN-hoitosuosituksissa (20) mainittuja immunoterapioita ovat avelumabi, pembrolitsumabi, nivolumabi ja retifanlimabi. ESMO (21) arvioi vahvimman näytön olevan avelumabilla ja pembrolitsumabilla. Retifanlimabin ja nivolumabin näyttöä tarkasteltavassa käyttöaiheessa ei ollut vielä arvioitu. ESMO-EURACAN-hoitosuositus (19) viittaa nivolumabin osalta tutkimuksiin, joissa nivolumabia annettiin monoterapiana tai yhdistelmänä ipilimumabin sekä mahdollisen stereotaktisen sädehoidon kanssa kirjavalle potilasjoukolle (leikkaukseen soveltumaton, uusiutunut, paikallisesti edennyt tai metastaattinen MCC). Immunoterapioista avelumabilla ja retifanlimabilla on sekä Euroopan lääkeviraston (EMA) että Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksyntä, pembrolitsumabilla vain FDA:n hyväksyntä ja nivolumabilla ei EMAn eikä FDA:n hyväksyntää tarkasteltavassa käyttöaiheessa.



Kuvio 1. Euroopan lääketieteellisen onkologian seuran (ESMO) ja Euroopan harvinaisten kiinteiden kasvainten verkoston (EURACAN) hoitosuositus leikkaukseen soveltumattoman tai metastaattisen asteen III–IV merkelinsolukarsinooman hoidossa (19).

Tässä arvioinnissa vertailuhoitona on avelumabi-hoito (**taulukko 1**), Fimean klinisen asiantuntijan sekä myyntiluvan haltijan näkemykseen perustuen.

2.3 Retifanlimabi

Retifanlimabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG4-vasta-aine. Se sitoutuu ohjelmoitu solukuolema 1 (PD-1)-reseptoriin estäen siten sen vuorovaikutuksen PD-L1- ja PD-L2-ligandien kanssa. Tämän toimintamekanismin kautta retifanlimabi tehostaa T-solujen vasteita ja auttaa immuunijärjestelmää tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja tehokkaammin. (22)

Retifanlimabi on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana ensilinjan hoitona metastaattista tai uusiutunutta, paikallisesti edennyttä merkelinsolukarsinoomaa sairastavilla aikuispotilailla, joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla (22). Retifanlimabille myönnettiin myyntilupa tähän käyttöaiheeseen harvinaislääkkeenä Euroopassa huhtikuussa 2024 eikä sillä ole Euroopassa muita myönnettyjä käyttöaiheita (23).

Retifanlimabin valmisteyhteenvedon mukainen suositusannos on 500 mg neljän viikon välein laskimoinfuusiona 30 minuutin kuluessa. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä, kuitenkin enintään kaksi vuotta. Hoito voidaan tilapäisesti keskeyttää, mikäli ilmenee immuunijärjestelmään liittyviä haittatapahtumia tai infuusioon liittyviä reaktioita. (22)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Retifanlimabi-hoitoa merkelinsolukarsinooman hoidossa ei ole toistaiseksi arvioitu minkään **liitteessä 1** mainitun HTA-arviointielimen toimesta.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Retifanlimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Retifanlimabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (6) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö retifanlimabin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen faasin II tutkimukseen (POD1UM-201). Retifanlimabia on lisäksi tutkittu useissa edenneisiin kiinteisiin kasvaimiin liittyvissä faasin I ja II tutkimuksissa, joista mainittavin on suositusannoksen määrittänyt annos-vaste-tutkimus (POD1UM-101). Yhteenveto POD1UM-201-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	POD1UM-201-tutkimus
Tutkimusasetelma	Faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03599713 EudraCT Number: 2018-001627-39 INCMGA0012-201
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla metastaattinen tai uusiutunut, paikallisesti edennyt merkelinsolukarsinoma (MCC) ja joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla
Interventio	Retifanlimabi (n = 107, joista n = 101 ei ollut saanut aiempaa solunsalpaajahoidoa tai immunoterapiaa MCC:n hoitoon) 500 mg neljän viikon välein (Q4W) korkeintaan kahden vuoden ajan
Vertailuhoidot	Ei vertailuhoidoa (yksihaarainen tutkimus)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Objektiivinen kokonaisvaste (ORR)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Vasteen kesto (DOR), taudinhallinnan aste (DCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), turvallisuus, farmakokinetiikka
OS-seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023: 24,0 kk (0,7–48,1 kk) Tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024: 35,7 kk (0,3–60,4 kk)
Lähteet	Välianalyysi (tiedonkeruun katkaisu 21.1.2022): - EPAR (6) Päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023): - EPAR (6) Lopullinen analyysi (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024): - Grignani ym. 2025 (24)

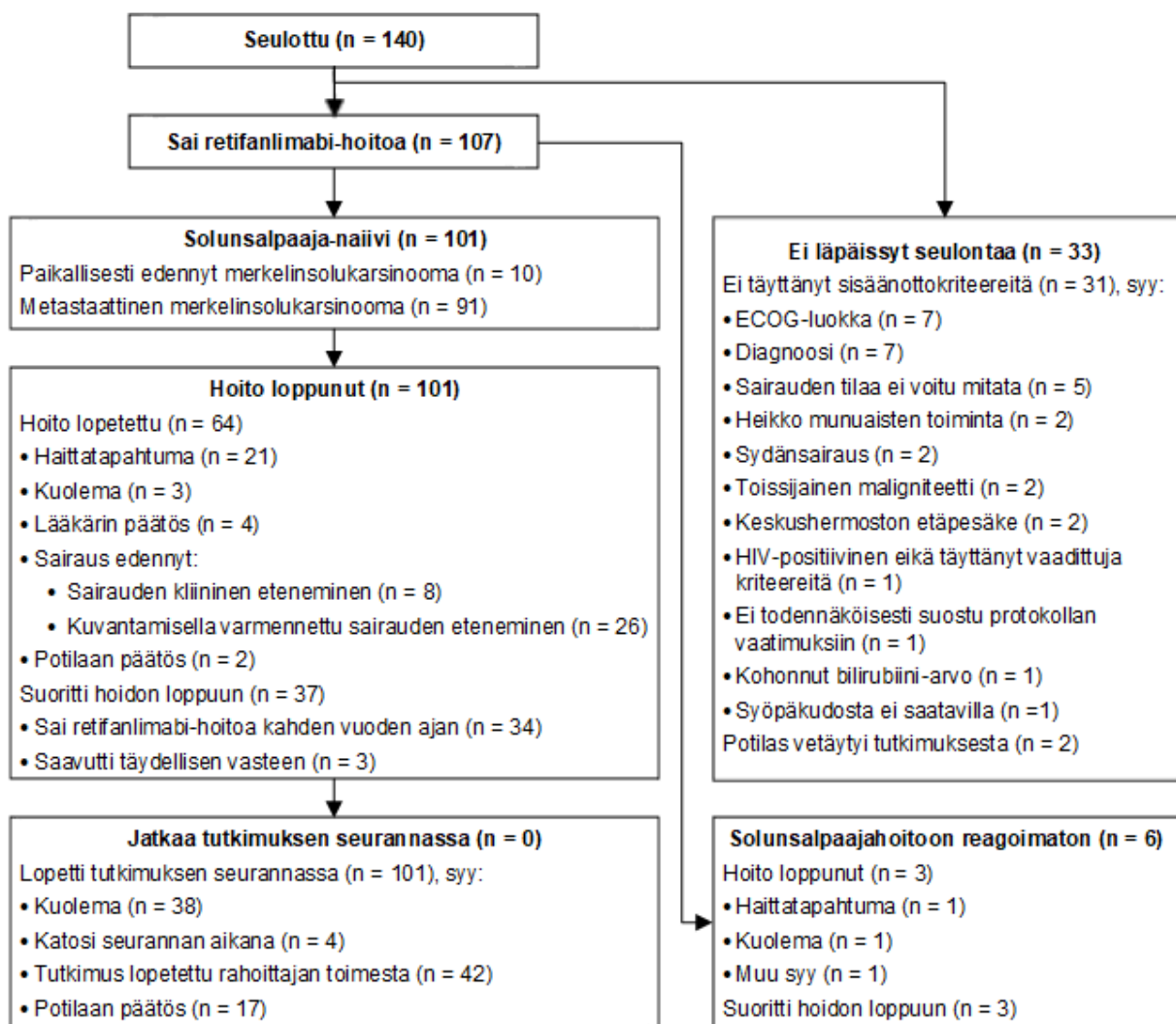
¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (15.8.2025) hakutermein ”retifanlimab AND (merkel cell carcinoma)”. Hakutuloksia löytyi seitsemän kappaletta, joista ei tunnistettu uusia käyttöaiheen mukaisia kliinisiä tutkimuksia.

3.2 POD1UM-201-tutkimus

POD1UM-201-tutkimus oli faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida retifanlimabin tehoa ja turvallisuutta metastaatista tai uusiutuneen, paikallisesti edenneen MCC:n hoidossa. Tutkimus toteutettiin yhteensä 34 tutkimuskeskuksessa yhdeksässä eri Euroopan maassa sekä Kanadassa ja Yhdysvalloissa. (6)

Tutkimuksessa kaikki potilaat (n = 107) saivat vähintään yhden annoksen retifanlimabia (**kuvio 2**). Potilaat jaettiin kahteen ryhmään aiemman hoitohistorian perusteella: suurin osa ei ollut saanut aiemmin solunsalpaajahoitoa tai immunoterapiaa (solunsalpaaja-naaiivit, n = 101) ja pieni osa oli mutta eivät saaneet siitä vastetta (n = 6). Tutkimuksen aikana tutkimusprotokollaan tuli useita muutoksia, joiden myötä tuloksien raportoinnissa ja analysoinnissa keskityttiin solunsalpaaja-naaiiveihin potilaisiin. Sisäänotto- ja poissulkukriteereitä muutettiin niin, että solunsalpaajahoitoon reagoimattomien potilaiden rekrytointi estettiin ja solunsalpaaja-naaiivien potilaiden rekrytointia jatkettiin lopullisen ryhmäkoon kasvattamiseksi. Tehotuloksissa huomioitiin ainoastaan solunsalpaaja-naaiivit potilaat, turvallisuustuloksissa kaikki potilaat. (6)

POD1UM-201-tutkimuksen tuloksia on raportoitu kolmesta eri vaiheesta: välianalyysinä (tiedonkeruun katkaisu 21.1.2022), päivitettyä analyysinä (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) sekä lopullisena analyysinä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024). Välianalyysi toteutettiin ennen 15.10.2020 tutkimuksen aloittaneille ja vähintään yhden retifanlimabi-annoksen saaneille potilaille, jotka eivät olleet saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa (n = 65). Välianalyysissä tutkimuksessa mukana olleita solunsalpaajahoitoon reagoimattomia potilaita (n = 6) ei huomioitu analyysissä. Päivitetty analyysi ja lopullinen analyysi toteutettiin pelkästään solunsalpaaja-naaiiveilla retifanlimabi-potilailla (n = 101). (6)



Kuvio 2. POD1UM-201-tutkimuksen potilasvirta (tiedonkeruun katkaisu: solunsalpaaja-naiviut potilaat 1.7.2024 (24) ja solunsalpaajahoitoon reagoimattomat potilaat 10.3.2023 (6)).

Sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuispotilaita, joilla oli vahvistetusti diagnosoitu etäpesäkkeitä lähettänyt tai uusiutunut, paikallisesti edennyt merkelinsolukarsinoma, jota ei voitu hoitaa leikkauksella tai sädehoidolla. Potilailla tuli olla tuore tai arkistoitu kasvainnäyte patologista arviointia varten ja RECIST v.1.1 -kriteerein arvioitavissa oleva tauti sekä heidän tuli olla ECOG-toimintakykyluokaltaan hyväkuntoisia (ECOG 0–1). HIV-potilaiden CD4+ -solujen lukumäärä tuli olla vähintään 300 solua mikrolitrassa, virusta ei saanut olla havaittavissa, ja heillä tuli olla aktiivinen antiretroviruslääkitys. (6,24)

Keskeisinä poissulkukriteereinä oli aiemmin systeemisesti solunsalpaaja- tai PD-(L)1-estäjähoitolla lääkitty MCC, aiemmin saatu syöpälääkitys tai osallistuminen toiseen kliiniseen tutkimukseen 21 päivän sisällä ennen ensimmäistä retifanlimabi-annosta tai aiempi sädehoito 14 päivän sisällä ennen ensimmäistä retifanlimabi-annosta. Poissulkevia kriteereitä olivat myös keskushermostoon levinnyt tauti, systeemistä immunosuppressiota vaativa aktiivinen autoimmuunitauti tai systeemistä hoitoa vaativa krooninen tai akuutti

infektio. Yksityiskohtainen listaus tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2.** (6,24)

Interventio ja vertailuhoito

Kaikki tutkimuksen potilaat (n = 107) saivat retifanlimabia, joka annettiin 500 mg annoksella laskimonsisäisenä infuusiona 60 minuutin aikana neljän viikon välein. Valmisteyhteenvetoon suositeltu infuusioaika lyhennettiin 30 minuuttiin samankaltaisten turvallisuustulosten perusteella. Tutkimuksessa ennen infuusiota annettiin esilääkityksenä parasetamolia ja antihistamiinia niille potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet kliinisesti merkittäviä proteiinilääkkeisiin liittyviä reaktioita. (6)

Hoidon keskeytykset sallittiin vain tutkimusprotokollassa mainittujen haittatapahtumien hoidossa, jolloin retifanlimabi-annosta voitiin viivästyttää korkeintaan 12 viikkoa. Annoksen pienentämistä tai muutosta ei sallittu. Hoitoa jatkettiin tutkijan harkinnan mukaan jatkamiskriteereiden täytyessä enintään kahden vuoden ajan tai ei-hyväksyttävään toksisuuteen asti. (6)

Tutkimus oli yksihaarainen eikä siinä ollut vertailuhoitoa. (6)

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Tutkimusprotokollan mukainen hoidon kesto oli enintään kaksi vuotta. Päivitetystä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) hoidon keston mediaani oli 10,3 kuukautta ja kokonaiselossaoloajan seurannan mediaanikesto oli 24,0 kuukautta (vaihteluväli 0,7–48,1 kuukautta) (6). Lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) potilaita oli seurattu 35,7 kuukautta (vaihteluväli 0,3–60,4 kk) ja hoidon keston mediaani pysyi samanlaisena kuin aiemmassa analyysissä (24).

Retifanlimabia saaneista 107 potilaasta 37 (34,6 %) sai vähintään yhtä jatkohoitoa, joka noin puolella (17 potilasta) oli jokin PD-(L)1-estäjä (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). (6)

Lopputulospotilaat

POD1UM-201-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli objektiivinen kokonaisvasteisuus (ORR) solunsalpaaja-naiveilla potilailla puolueettoman arviointiryhmän (ICRC) arvioimana RECIST v1.1 -kriteeristöä käyttäen. (6)

Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteen kesto (DOR), taudinhallinnan aste (DCR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), kokonaiselossaoloaika (OS), retifanlimabin turvallisuus ja farmakokinetiikka. Näiden lisäksi tarkasteltiin eksploratorisesti retifanlimabin tehoa iRECIST-kriteereillä, lähtötilanteen biomarkkereiden ja kliinisen aktiivisuuden välistä suhdetta, terveyteen liittyvää elämänlaatua, retifanlimabin vaikutusta HI-viruksen hallinnassa ja retifanlimabin tehoa koko tutkimuspopulaatiossa (solunsalpaaja-naivit ja solunsalpaajahoitoon reagoimattomat). iRECIST on immunologisille hoidoille sovellettu RECIST-kriteeristö, jonka keskeisin piirre on vaatimus vahvistuksesta taudin etenemiselle, mikä rajaa pois tai vahvistaa taudin pseudoprogression. (6,25)

3.2.1 Tutkimukseen osallistuneet potilaat

Tutkimuksessa 107 potilasta sai retifanlimabia vähintään yhden annoksen. Tehotulosten tarkastelussa huomioitiin ainoastaan solunsalpaaja-naivit potilaat (n = 101) mutta turvallisuustulosten tarkastelussa huomioitiin myös solunsalpaajahoidolle reagoimattomat

potilaat (n = 6). Yhteenveto potilaiden ja näiden sairauden keskeisistä ominaispiirteistä lähtötilanteessa on esitetty **taulukossa 3.** (6)

Taulukko 3. Yhteenveto POD1UM-201-tutkimuksen potilaiden ominaispiirteistä tutkimuksen alkaessa. (6, taulukot 34 ja 45)

	Solunsalpaaja-naiivit (n = 101)	Kaikki (n = 107)
Ikä vuosina		
Keskiarvo (keskihajonta)	71,1 (10,5)	70,7 (10,5)
Mediaani (vaihteluväli)	71 (38–90)	71 (38–90)
Yli 65-vuotiaita, n (%)	77 (76,2)	80 (74,8)
Sukupuoli, mies, n (%)	68 (67,3)	73 (68,2)
Valkoihoisia / Kaukasialaisia, n (%)	78 (77,2)	84 (78,5)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
0	74 (73,3)	77 (72,0)
1	27 (26,7)	30 (28,0)
HIV-positiivisia, n (%)	1 (1,0)	1 (0,9)
MCC:n aste, n (%)		
III	10 (9,9)	10 (9,3)
IV	91 (90,1)	97 (90,7)
Aika MCC-diagnoosista, kuukautta		
Keskiarvo (keskihajonta)	10,86 (13,44)	11,18 (13,40)
Mediaani (vaihteluväli)	4,67 (0,2–64,0)	5,45 (0,2–64,0)
Metastaasi maksassa, n (%)	9 (8,9)	11 (10,3)
MCPyV-status, n (%)		
Positiivinen	73 (72,3)	78 (72,9)
Negatiivinen	20 (19,8)	21 (19,6)
Epäselvä / ei arvioitavissa / tieto puuttuu	8 (8,0)	8 (7,4)
PD-L1 CPS, n (%)		
< 1 %	12 (11,9)	13 (12,1)
≥ 1 %	83 (82,2)	88 (82,2)
Tieto puuttuu	6 (5,9)	6 (5,6)
Vahvistettu MCC-diagnoosi, n (%)		
Kyllä	92 (91,1)	98 (91,6)
Ei	1 (1,0)	1 (1,0)
Epäselvä / ei arvioitavissa / tieto puuttuu	8 (8,0)	8 (7,4)
Viskeraalisia metastaaseja, n (%)	36 (35,6)	39 (36,4)
Saanut sädehoitoa, n (%)	37 (36,6)	40 (37,4)
Aiempi leikkaus/toimenpide, n (%)	69 (68,3)	74 (69,2)

MCC: merkelinsolukarsinooma; **MCPyV:** merkelinsolupolyoomavirus; **PD-L1 CPS:** ohjelmoidun solukuoleman ligandin 1 ilmentymistä kuvaava prosentuaalinen osuus (Combined Positive Score)

3.3 Retifanlimabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä raportoidaan POD1UM-201-tutkimuksen tehotuloksia solunsalpaaja-naiveilla potilailla pääosin lopullisesta analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) ja soveltuvin osin aiemmasta analyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) (**taulukko 4**). Koko tehopopulaatiota (n = 101) koskevat tulokset on esitetty lopullisesta analyysistä, ja MCC:n asteen mukaan jaotellut tulokset (uusiutunut, paikallisesti edennyt (n = 10) vs. metastaatinen MCC (n = 91)) ovat peräisin aiemmasta analyysikohdasta.

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä POD1UM-201-tutkimuksen tuloksista solunsalpaaja-naiveilla potilailla (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024 ja 10.3.2023) (6,24).

	Uusiutunut, paikallisesti edennyt MCC (n = 10) ^a	Metastaattinen MCC (n = 91) ^a	Kaikki (n = 101) ^b
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto			
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%) (95 %:n LV)	6 (60,0) (26,2–87,8)	48 (52,7) (42,0–63,3)	55 (54,5) (44,2–64,4)
Täydellinen vaste (CR), n (%)	3 (30,0)	14 (15,4)	18 (17,8)
Osittainen vaste (PR), n (%)	3 (30,0)	34 (37,4)	37 (36,6)
Stabiili tauti, n (%)	3 (30,0)	13 (14,3)	15 (14,9)
Progressiivinen tauti, n (%)	1 (10,0)	20 (22,0)	21 (20,8)
Vaste ei arvioitavissa, n (%)	0	10 (11,0)	10 (9,9)
Vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (7,39–NE)	24,28 (14,19–NE)	NR (22,9–NE)
Taudinhallinnan aste (DCR) ^c , n (%) (95 %:n LV)	8 (80,0) (44,4–97,5)	52 (57,1) (46,3–67,5)	61 (60,4) (50,2–70,0)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)			
PFS-tapahtumia, n (%)	2 (20,0)	55 (60,4)	55 (54,5)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	NR (1,84–NE)	11,17 (6,57–23,95)	16,0 (9,0–32,2)
6 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	0,90 (0,47–0,99)	0,62 (0,50–0,71)	0,64 (0,54–0,73)
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	0,77 (0,34–0,94)	0,48 (0,37–0,58)	0,54 (0,43–0,63)
PFS-seuranta-ajan mediaani, kk (vaihteluväli)	19,4 (1,8–37,6)	7,4 (0,0–40,5)	9,3 (0,0–57,1)
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Kuolleiden määrä, n (%)	1 (10,0)	32 (35,2)	39 (38,6)
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	NR (17,08–NE)	NR (NE–NE)	NR (45,2–NE)
12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	1,00 (1,00–1,00)	0,76 (0,66–0,84)	0,79 (0,69–0,86)
24 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	0,89 (0,43–0,98)	0,66 (0,55–0,75)	0,67 (0,57–0,75)
48 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	NR (NE–NE)	0,62 (0,51–0,72)	0,58 (0,46–0,68)
OS-seuranta-ajan mediaani, kk (vaihteluväli)	29,6 (3,4–37,6)	22,8 (0,7–48,1)	35,7 (0,7–60,4)

HR: Riskitiheysuhde (Hazard ratio); **kk:** kuukautta; **LV:** luottamusväli; **MCC:** Merkelinsolukarsinooma; **NE:** ei arvioitavissa (not estimable); **NR:** ei saavutettu (not reached).

^a Tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023. (6)

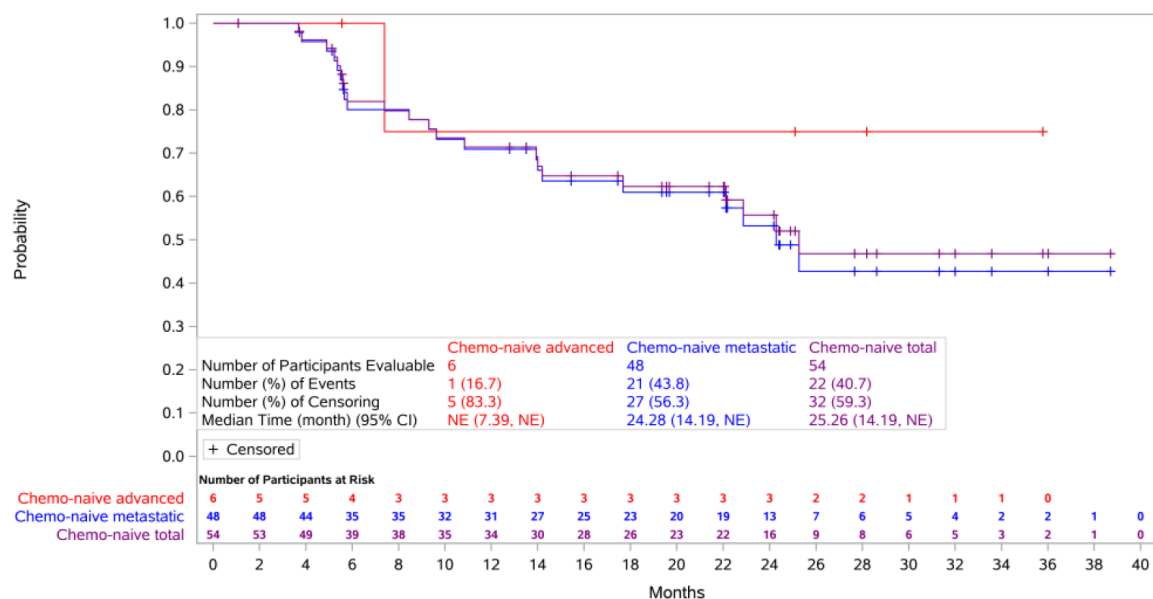
^b Tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024. (24)

^c Taudinhallinnan aste määritettiin osuutena potilaista, joilla oli vahvistetusti täydellinen tai osittainen vaste seurantakäynnillä, tai stabiili tauti (ei täydellinen vaste eikä taudin eteneminen) ainakin kuuden kuukauden ajan.

3.3.1 Objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR) ja vasteen kesto (DOR)

POD1UM-201-tutkimuksen lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) objektiivinen kokonaisvaste oli 55 %. Potilaista 18 % sai täydellisen vasteen (CR) ja 37 % osittaisen vasteen (PR). Vasteen keston mediaani oli osittaisen vasteen saaneilla potilailla 25,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli [LV]: 14,2–NE kuukautta) ja mediaania ei ollut saavutettu täydellisen vasteen saaneilla potilailla. Vasteen kesto oli vähintään kuusi kuukautta 43 potilaalla (78 %), vähintään 12 kuukautta 38 potilaalla (69 %) ja vähintään 24 kuukautta 25 potilaalla (46 %). Vasteen saaneen 55 potilaan lisäksi kuudella potilaalla oli stabiili tauti vähintään kuuden kuukauden ajan, jolloin taudinhallinnan aste oli 60 % (61/101). Aiemman analyysin (**kuvio 3**, tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) vasteen keston tulokset olivat samansuuntaisia lopullisen analyysin tulosten kanssa. (6,24)

Herkkyyssanalyysissä tutkija arvioi objektiivista kokonaisvastetta RECIST v.1.1- ja iRECIST v1.1 -kriteerein (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). Tutkijan arvioimana kokonaisvasteosuus oli RECIST-kriteereillä 59 % ja iRECIST-kriteereillä 61 %. RECIST-kriteerein potilaista 21 % sai täydellisen vasteen ja 39 % osittaisen vasteen, ja iRECIST-kriteerein vastaavat luvut olivat 22 % ja 40 %. Vasteen keston mediaani RECIST v.1.1 -kriteerein arvioituna oli 34,9 kuukautta (vaihteluväli 25,3–NE kuukautta). (6)



Note: Number of participants evaluable represents confirmed responders per RECIST v1.1.

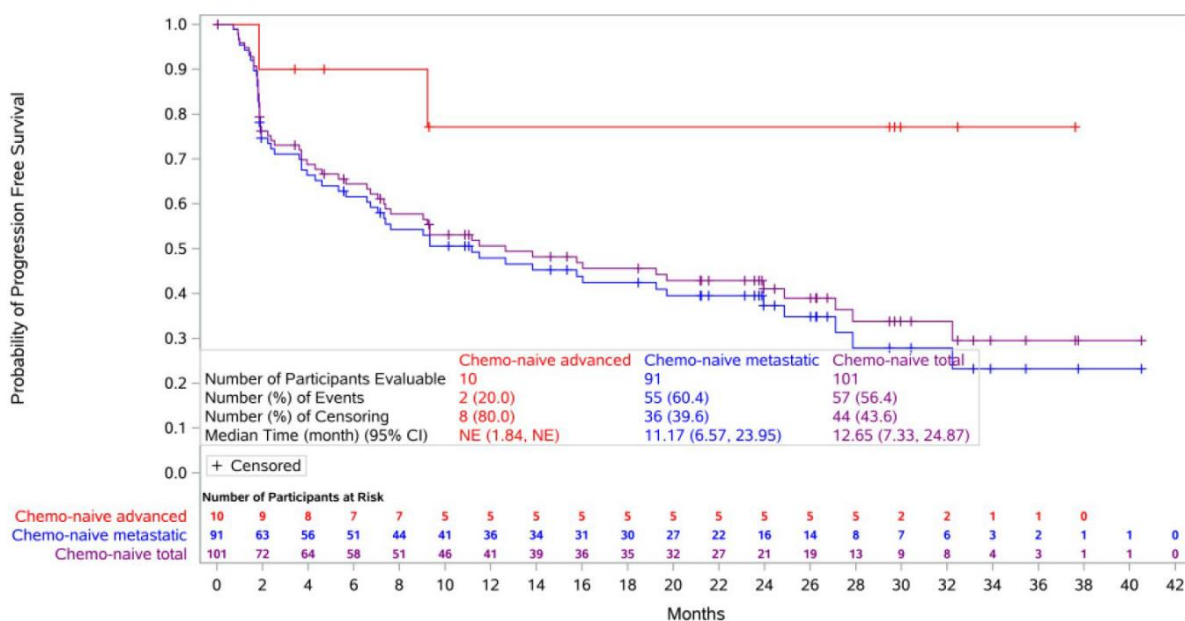
Source: Figure 4.1.1.

Kuvio 3. POD1UM-201-tutkimuksen solunsalpaaja-naivien potilaiden vasteen keston Kaplan-Meier-käyrät puolueettoman arviointiryhmän arvioimana (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). (6, kuvio 39)

Jatkohoitoja saaneista 37 potilaasta noin kolmannes (13 potilasta) sai vasteen tutkijan arvioimana. Tietoa jatkohoitosten vasteen kestoista tai muista vaikutuksista ei ole raportoitu. (6)

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

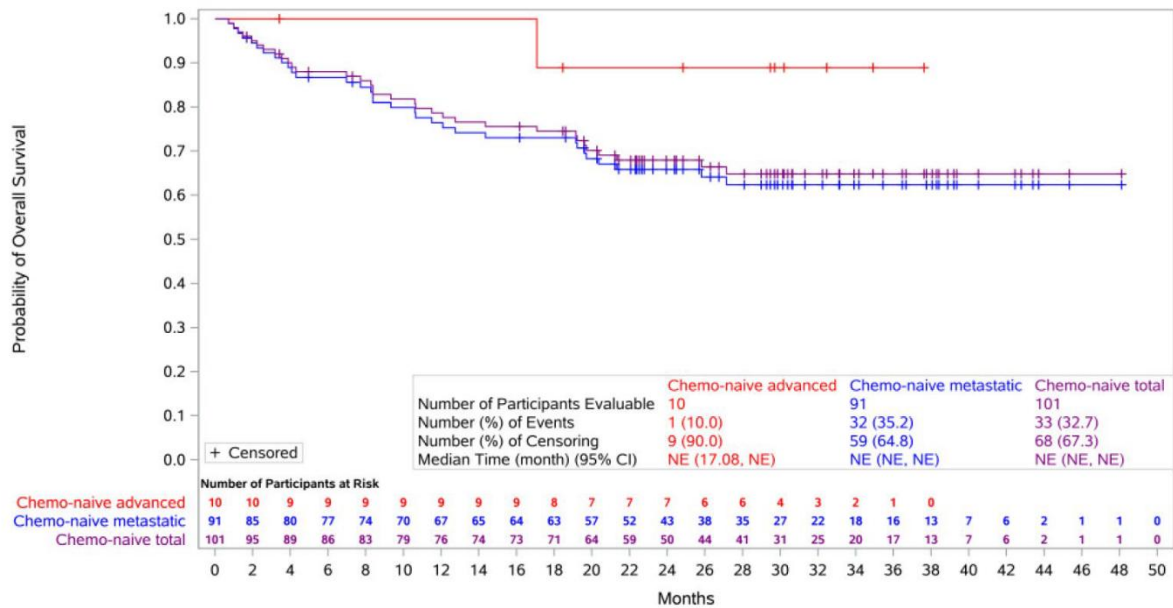
POD1UM-201-tutkimuksen lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) arvioitu PFS-mediaani oli 16,0 kuukautta (95 %:n LV: 9,0–32,2 kuukautta), kun PFS-seuranta-ajan mediaani oli 9,3 kuukautta (vaihteluväli 0,0–57,1 kuukautta). Arvioitu osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt, oli kuuden kuukauden jälkeen 64 % ja 12 kuukauden jälkeen 54 %. Osuudet olivat samansuuntaisia aiemman analyysin tulosten kanssa (**kuvio 4**, tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023), joskin lopullisen analyysissä arvioitu PFS-mediaani oli hieman aiemman analyysin arviota pidempi (16,0 vs. 12,7 kuukautta). (24)



Kuvio 4. POD1UM-201-tutkimuksen solunsalpaaja-naivien potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Kaplan-Meier-käyrät puolueettoman arviointiryhmän arvioimana (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). (6, kuvio 40)

3.3.3 Kokonaiselossaoloaika (OS)

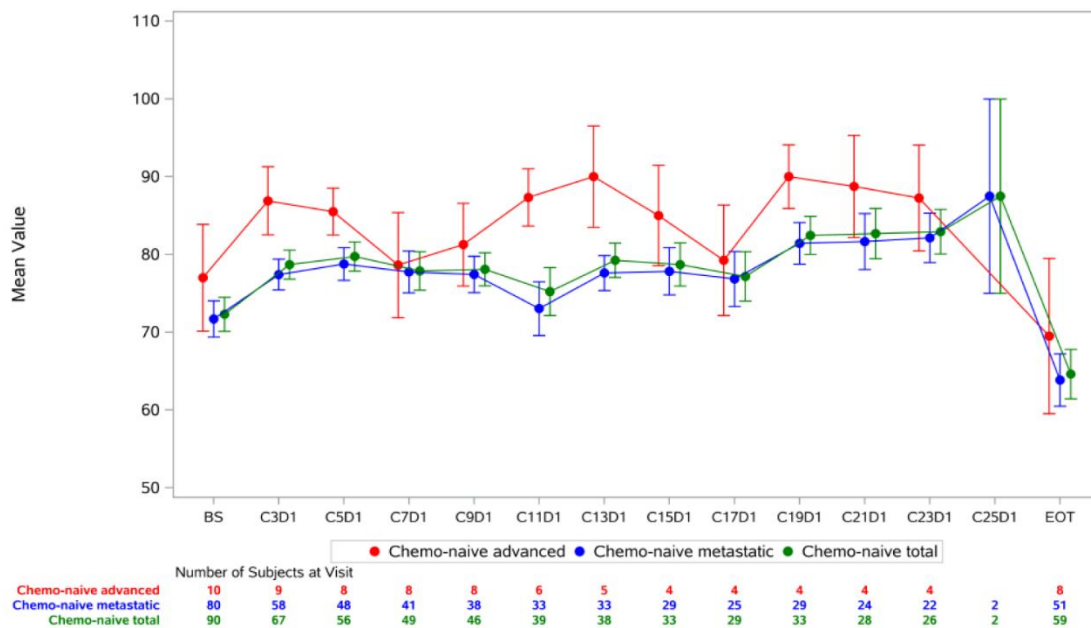
POD1UM-201-tutkimuksen lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) OS-mediaania ei ollut vielä saavutettu OS-seuranta-ajan mediaanin ollessa 35,7 kuukautta (vaihteluväli 0,7–60,4 kuukautta). Arvioidut elossaolo-osuudet 12, 24 ja 48 kuukauden jälkeen olivat 79 %, 67 % ja 58 %. Aiemman analyysin (**kuvio 5**, tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) tulokset olivat samansuuntaisia lopullisen analyysin tulosten kanssa. (6,24)



Kuvio 5. POD1UM-201-tutkimuksen solunsalpaaja-naivien potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS) Kaplan-Meier-käyrät puolueettoman arviointiryhmän arvioimana (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). (6, kuvio 41)

3.3.4 Terveysten liittyvä elämänlaatu

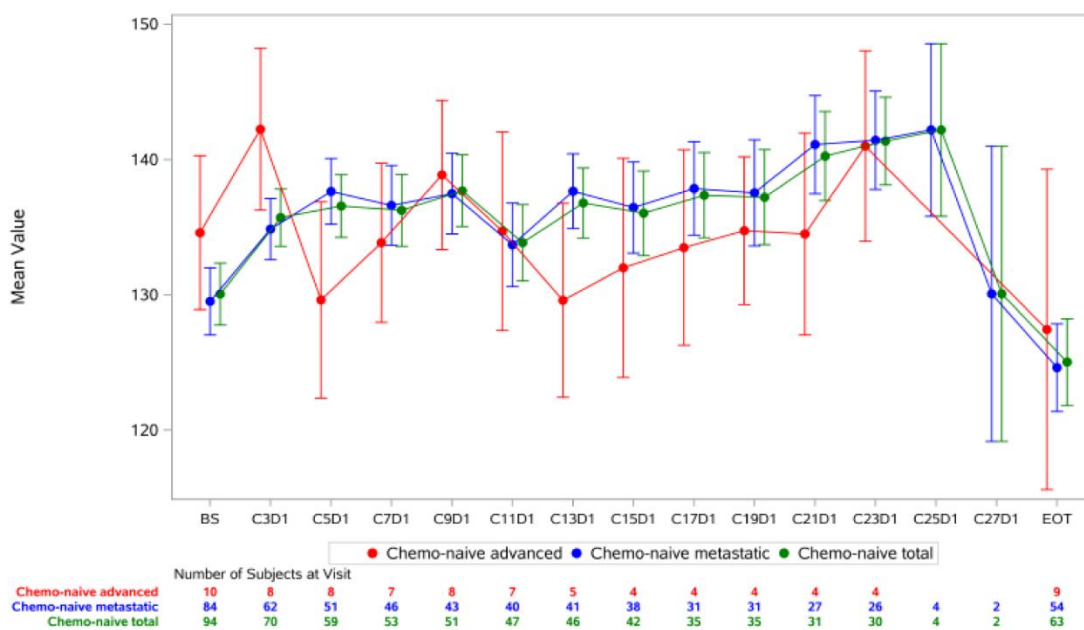
POD1UM-201-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin yleisellä EQ-5D-5L- (**kuvio 6**) ja ihosyöpäspesifillä FACT-M-mittarilla (**kuvio 7**). Molemmilla mittareilla elämänlaadun keskiarvo oli suhteellisen tasainen mittauksen aikana. Tutkimuksen lähtötilannetta verrattaessa ensimmäisiin mittauspisteisiin nähdään molemmissa mittareissa tulosten parantumista. Potilaan lopettaessa tutkimuksen mittarien tulokset ovat puolestaan aiempia mittauspisteitä merkittävästi heikommat. Tutkimuksen loppumittaus saattoi tapahtua missä tahansa vaiheessa tutkimusta, joten tiedot on koostettu käyrän loppuun omaksi mittauspisteekseen.



Note: Higher scores indicate self-rated better health state.

Note: EOT may occur any time on study.

Kuvio 6. POD1UM-201-tutkimuksen solunsalpaaja-naivien potilaiden elämänlaadun keskiarvo ja keskihajonta EQ-5D-5L-elämänlaatumittarilla mitattuna (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). (6, kuvio 43)



Note: Score range: 0-172.

Note: Higher scores indicate better health-related quality of life.

Note: EOT may occur any time on study.

Kuvio 7. POD1UM-201-tutkimuksen solunsalpaaja-naivien potilaiden elämänlaadun keskiarvo ja keskihajonta FACT-M-elämänlaatumittarilla mitattuna (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023). (6, kuvio 44)

3.4 Alaryhmäanalyysit

POD1UM-201-tutkimuksessa tehtiin alaryhmäanalyyskejä ensisijaisen lopputulosmuuttujan ORR suhteen ennalta määritetyissä alaryhmissä, mikäli niissä oli vähintään viisi potilasta (6). Ennalta määritettyjä alaryhmiä olivat muun muassa

- sukupuoli (nainen vs. mies)
- ECOG-toimintakykyluokka lähtötilanteessa (0 vs. 1)
- ikä (alle 65-vuotiaat vs. vähintään 65-vuotiaat sekä alle 75-vuotiaat vs. vähintään 75-vuotiaat)
- rotu (kaukasialainen vs. muu)
- alue (Pohjois-Amerikka vs. Eurooppa)
- etnisyys (latino vs. ei-latino vs. muu)
- PD-L1-status ($< 1\%$ vs. $< 1\%$ tai tieto puuttuu vs. $\geq 1\%$)
- Merkelinsolupolyoomavirus-status (positiivinen vs. epäselvä/negatiivinen/ei tietoa)

Alaryhmäanalyysien tulokset on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**. Kaikissa alaryhmissä havaittiin yli 40 %:n ORR lukuun ottamatta PD-L1-statusta. Ryhmässä, jossa PD-L1 status oli $< 1\%$, ORR-osuus oli 17 %. Vastaavasti ryhmässä, jossa PD-L1-status oli $\geq 1\%$, ORR-osuus oli 59 %. Potilailta, joilta tieto PD-L1-statuksesta puuttui, ORR osuus oli 33 %. Erot PD-L1-statusen eri alaryhmien kesken eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä. Alaryhmäanalyysien eksploratorisen luonteen takia ei voida sanoa, että jokin alaryhmä hyötyisi retifanlimabi-hoidosta enemmän kuin joku toinen. (6)

3.5 Turvallisuus

Retifanlimabin turvallisuutta tutkittiin yhdistämällä viisi faasin I ja II tutkimusta, jossa potilaat saivat vähintään yhden annoksen retifanlimabia monoterapiana (tutkimukset: INCMGA 0012-101, INCMGA 0012-104, INCMGA 0012-201 [POD1UM-201], INCMGA 0012-202 ja INCMGA 0012-203). Turvallisuuspopulaatio ($n = 452$) muodostettiin näiden tutkimusten retifanlimabia valmisteysteiden mukaisella suositusannoksella 500 mg neljän viikon välein saaneista potilaista, joilla oli MCC ($n = 107$) tai jokin muu kiinteä kasvain ($n = 345$). Kaikki MCC-potilaat olivat POD1UM-201-tutkimuksesta. Tässä esitettävät turvallisuustulokset perustuvat pääosin välianalyysiin (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) ja osittain lopulliseen analyysiin (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024). (6,24)

Välianalyysissä seuranta-ajan mediaani oli MCC-potilailla 12,1 kuukautta (vaihteluväli 0,3–27,0 kuukautta) ja turvallisuuspopulaation potilailla 7,6 kuukautta (vaihteluväli 0,3–30,0 kuukautta) (6). Turvallisuuspopulaation MCC:tä sairastavien potilaiden ($n = 107$) keskimääräinen hoidon kesto oli 10,7 kuukautta (vaihteluväli 1–24,1 kk) ja potilaat saivat keskimäärin 12,1 infuusiota retifanlimabia (vaihteluväli 1–27 infuusiota). Lopullisessa analyysissä MCC:tä sairastaville potilaille ($n = 101$) annettujen retifanlimabi-infusioiden mediaani oli 12 (vaihteluväli 1–28 infuusiota) ja hoidon keston mediaani oli 10,3 kuukautta (vaihteluväli 0–24,8 kk) (24).

Suurimmalla osalla MCC:tä sairastavista potilaista ilmaantui hoidon aikana vähintään yksi minkä tahansa asteinen haittatapahtuma (89,7 %). Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin yli puolella potilaista (67,3 %). Yhteenveto turvallisuuspopulaation haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 5**. Yleisimmät hoidon aikana ilmaantuneet haitat

MCC-potilailla olivat astenia (22,4 %), kutina (20,6 %) ja ripuli (17,8 %) sekä yleisimmät retifanlimabi-hoitoon liittyneet haattatapahtumat olivat kutina (15,0 %), astenia (14,0) ja ripuli (9,3 %). Turvallisuuspopulaation yleisimmät haattatapahtumat on esitetty tarkemmin **liitteissä 5 ja 6.** (6)

Taulukko 5. Yhteenveto turvallisuuspopulaation haattatapahtumista (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) (6, taulukko 48).

	MCC 500 mg Q4W (n = 107) n (% potilaista)	ei-MCC 500 mg Q4W (n = 345) n (% potilaista)	Yhteensä 500 mg Q4W (n = 452) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haattatapahtumat (TEAE)			
Vähintään yksi haattatapahtuma	96 (89,7)	331 (95,9)	427 (94,5)
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	34 (31,8)	168 (48,7)	202 (44,7)
Vakava haattatapahtuma (SAE)	28 (26,2)	137 (39,7)	165 (36,5)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	22 (20,6)	44 (12,8)	66 (14,8)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma	4 (3,7)	21 (6,1)	25 (5,5)
Hoitoon liittyvät haattatapahtumat (TRAE)			
Vähintään yksi haattatapahtuma	72 (67,3)	229 (66,4)	301 (66,6)
Vaikea tai henkeä uhkaava haattatapahtuma (aste 3–4)	18 (16,8)	45 (13,0)	63 (13,9)
Vakava haattatapahtuma (SAE)	13 (12,1)	20 (5,8)	33 (7,3)
Hoidon lopettamiseen johtanut haattatapahtuma	16 (15,0)	22 (6,4)	38 (8,4)
Kuolemaan johtanut haattatapahtuma	0	0	0

Haattatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haattatapahtuma.

MCC: Merkelinsolukarsinooma; **Q4W:** Annos neljän viikon välein; **TEAE:** Hoidon aikana ilmaantuva haattatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haattatapahtuma (serious adverse event), haattatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vaurion tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haattatapahtuma (treatment-related adverse event)

MCC:tä sairastavista potilaista vakavia haattatapahtumia ilmeni hoidon aikana noin neljänneksellä (26,2 %). Yleisimmät vakavat haattatapahtumat olivat astenia ja COVID-19-infektio (2,8 % molemmissa) sekä virtsatieinfektio, keuhkotulehdus, sydämen rytmihäiriöt ja luustokipu (1,9 % kaikissa). Hoitoon liittyviä vakavia haattatapahtumia havaittiin 13 potilaalla (12,1 %). Potilaista 16 (15,0 %) lopetti hoidon retifanlimabi-hoitoon liittyneen haattatapahtuman vuoksi. Turvallisuuspopulaation yleisimmät hoidon lopettamiseen johtaneet haattatapahtumat olivat ripuli ja hepatiitti (MCC: 0,9 % molemmissa ja koko turvallisuuspopulaatio: 0,7 % molemmissa). (6)

Päivitettyssä analyysissä oli kuollut MCC:tä sairastavista potilaista 33 (30,8 %) ja koko turvallisuuspopulaatiosta 213 (47,1 %) potilasta (6). MCC:tä sairastavilla potilailla yleisin kuoleman syy oli taudin eteneminen (26,2 %). Neljän potilaan (3,7 %) kuolema johtui haittatapahtumasta, joita olivat astenia (0,9 %), sairauden eteneminen (0,9 %), COVID-19-infektio (0,9 %) ja äkillinen hengitysvajaus (0,9 %). Tutkija arvioi kolmen näistä tapauksista liittyneen retifanlimabi-hoittoon, mutta syy-yhteyttä ei voitu todentaa. Lopullisessa analyysissä POD1UM-201-tutkimuksen solunsalpaaja-naiveista potilaista oli kuollut 39 potilasta (38,6 %) (24).

3.5.1 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat retifanlimabin turvallisuuspopulaatiossa olivat immuunivälitteiset haittatapahtumat (irAE) ja infuusioon liittyvät reaktiot (IRR). Immuunivälitteisiä haittatapahtumia ilmaantui alle puolella (39,3 %) MCC:tä sairastavista potilaista ja vakavia immuunivälitteisiä haittatapahtumia noin joka kymmenellä (11,2 %) (**taulukko 6**). Yleisimmät minkä tahansa haitta-asteen immuunivälitteiset haittatapahtumat MCC:tä sairastavilla potilailla olivat kilpirauhasen vajaatoiminta (10,3 %), ihoreaktiot (9,3 %), kilpirauhasen liikatoiminta (5,6 %), keuhkotulehdus (4,7 %), koliitti (4,7 %), hepatiitti (3,7 %) ja lisämunuaisen vajaatoiminta (2,8 %). Infuusioon liittyviä reaktioita ilmaantui viidellä (4,7 %) MCC-potilaalla. (6)

Taulukko 6. Yhteenveto turvallisuuspopulaation immuunivälitteisistä haittatapahtumista (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) (6, taulukko 54).

	MCC 500 mg Q4W (n = 107) n (% potilaista)	ei-MCC 500 mg Q4W (n = 345) n (% potilaista)	Yhteensä 500 mg Q4W (n = 452) n (% potilaista)
Immuunivälitteinen haittatapahtuma (irAE)	42 (39,3)	114 (33,0)	156 (34,5)
Vakava irAE	12 (11,2)	19 (5,5)	31 (6,9)
Vaikea tai henkeä uhkaava irAE (aste 3–4)	13 (12,1)	32 (9,3)	45 (10,0)
Kuolemaan johtanut irAE	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Hoidon viivästyttämiseen johtanut irAE	14 (13,1)	25 (7,2)	39 (8,6)
Hoidon lopettamiseen johtanut irAE	12 (11,2)	18 (5,2)	30 (6,6)

irAE: Immuunivälitteinen haittatapahtuma; **Q4W:** Neljän viikon välein; **MCC:** Merkelinsolukarsinoma.

3.6 Epäsuora vertailu

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun, jossa verrattiin retifanlimabi-hoitoa avelumabi-hoitoon. Vertailussa esitettiin naiivi epäsuora vertailu ja ankkuroimaton kaltaistettu epäsuora vertailu (MAIC). Retifanlimabin tiedot perustuivat POD1UM-201-tutkimukseen ja avelumabin tiedot JAVELIN Merkel 200 -tutkimuksen B-osaan (**taulukko 7**).

Taulukko 7. Epäsuorassa vertailussa käytettyjen tutkimusten perustiedot.

	POD1UM-201	JAVELIN Merkel 200 B-osa
Tutkimusasetelma	Faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus	Faasin II avoin yksihaarainen monikeskustutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03599713 INCMGA0012-201	ClinicalTrials.gov: NCT02155647 EMR100070-003
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla metastaatinen tai uusiutunut, paikallisesti edennyt merkelinsolukarsinooma (MCC)	Aikuispotilaat, joilla metastaatinen merkelinsolukarsinooma (MCC)
Interventio	Retifanlimabi (n = 107)	Avelumabi (n = 116)
Vertailuhoidot	Ei ole	Ei ole
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Objektiivinen kokonaisvasteisuus (ORR)	Objektiivinen kokonaisvasteisuus (ORR)
Tiedonkeruun katkaisun ajankohta	10.3.2023	2.3.2019
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	17,6 kk (1,1–38,7 kk)	21,2 kk (14,9–36,6 kk)
Lähde	EPAR (6)	D'Angelo ym. 2021 (26)

3.6.1 Naiivi epäsuora vertailu

Naiivin epäsuoran vertailun tulokset hoitojen tehon suhteen on esitetty **taulukossa 8**. Naiivissa vertailussa retifanlimabin hoitotulokset näyttäytyivät parempana kuin avelumabilla objektiivisen kokonaisvasteisuuden, elossaoloajan ennen taudin etenemistä sekä kokonaiselossaoloajan suhteen.

Taulukko 8. Myyntiluvan haltijan toteuttaman naiivin vertailun tulokset kliinisen tehon osalta potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa tai immunoterapiaa merkelinsolukarsinooman hoitoon (6,26).

	Retifanlimabi			Avelumabi
	POD1UM-201 Paikallisesti edennyt MCC (n = 10)	POD1UM-201 Metastaattinen MCC (n = 91)	POD1UM-201 Paikallisesti edennyt + metastaattinen MCC (n = 101)	JAVELIN Merkel 200 B- osa Metastaattinen MCC (n = 116)
Objektiivinen kokonaisvasteosuus, %	60,0	52,7	53,5	39,7
• Täydellinen vaste, %	30,0	15,4	16,8	16,4
• Osittainen vaste, %	30,0	37,4	36,6	23,3
Vasteen keston mediaani (kuukautta)	NR	24,3	25,6	18,2
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
Mediaani (kuukautta)	NR	11,2	12,6	4,1
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Mediaani (kuukautta)	NR	NR	NR	20,3
12 kuukauden elossaolo-osuus, %	100	76	79	60
24 kuukauden elossaolo-osuus, %	89	66	68	49
48 kuukauden elossaolo-osuus, %	NR	62	65	38

MCC: Merkelinsolukarsinooma; **NR:** Ei saavutettu.

Turvallisuuden osalta myyntiluvan haltija vertailee retifanlimabin ja avelumabin laajojen turvallisuuspopulaatioiden (kiinteät kasvaimet, sisältäen merkelinsolukarsinoomaa sairastavat potilaat) infuusioon liittyviä haittatapahtumia (IRR). Naiivin epäsuoran vertailun tulokset hoitojen turvallisuuden suhteen on esitetty **taulukossa 9**. IRR:n suhteen retifanlimabilla oli vähemmän haittatapahtumia kuin avelumabilla. Muilta osin myyntiluvan haltija käyttää oletusta, että retifanlimabin ja avelumabin turvallisuusprofiilit ovat samankaltaisia yleisesti muiden PD-1/PD-L1-vasta-aineiden kanssa.

Taulukko 9. Myyntiluvan haltijan toteuttaman naiivin vertailun tulokset infuusioon liittyvien reaktioiden osalta tutkimusten turvallisuuspopulaatioiden potilailla (6,27).

	Retifanlimabi (n = 452)	Avelumabi (n = 1 738)
Hoidon kesto, mediaani	23,5 viikkoa	12 viikkoa
Kaikki IRR, n (%)	28 (6,2)	439 (24,3)
Kaikki hoitoon liittyvät IRR, n (%)	21 (4,6)	422 (24,3)
IRR haitta-aste ≥ 3 , n (%)	2 (0,4)	12 (0,7)
IRR, joka johti hoidon lopettamiseen, n (%)	2 (0,4)	35 (2,0)
IRR, joka vaati systeemistä kortikosteroidihoitoa, n (%)	3/28 (10,7)	109/439 (24,8)

IRR: Infuusioon liittyvä haittatapahtuma (infusion-related reaction).

3.6.2 Kaltaistettu epäsuora vertailu

Aineisto ja menetelmät

Retifanlimabi-hoidon tiedot perustuivat POD1UM-201-tutkimuksen potilastason tietoihin (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023 ja seuranta-ajan mediaani 17,6 kuukautta) ja avelumabi-hoidon JAVELIN Merkel 200-tutkimuksen B-osan aggregaattitason tietoihin (tiedonkeruun katkaisu 2.5.2019 ja seuranta-ajan mediaani 21,2 kuukautta sekä tiedonkeruun katkaisu 2.2.2022 ja seuranta-ajan mediaani 54,3 kuukautta).

Molemmat vertailun tutkimukset olivat yksihaaraisia, joten niissä ei ollut vertailuhoitoa. Kaltaistettu epäsuora vertailu tehtiin täten ankkuroimattomana (ilman yhteistä vertailuryhmää). Vertailuun otettiin mukaan vain potilaat, jotka eivät olleet saaneet aiemmin systeemistä hoitoa sairauteensa. JAVELIN Merkel 200-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli metastaatinen MCC ja POD1UM-201-tutkimukseen lisäksi potilaita, joilla oli uusiutunut, paikallisesti edennyt MCC. POD1UM-201-tutkimuksen potilasjoukkoa yhtenäistettiin vertailua varten ottamalla mukaan vain potilaat, joilla oli metastaatinen MCC. Potilaiden kaltaistaminen perustui olennaisiin prognostisiin tekijöihin ja nämä tekijät valittiin saatavilla olevan tiedon ja kliinisen asiantuntijan asiantuntemukseen perustuen. Prognostiset tekijät luokiteltiin korkean prioriteetin tekijöihin (ikä, ECOG-toimintakykyluokka, PD-L1 status, merkelinsolupolyoomavirus status, primäärituumorin sijainti, sisäelinten etäpesäke, etnisyyss) ja matalan prioriteetin tekijöihin (sukupuoli, aika diagnoosista hoitoon).

Vertailun lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja objektiivinen vasteosuus (ORR). Luottamusvälit laskettiin perusanalyysissä prosenttiili uusio-otanta menetelmällä.

Kaltaistetun epäsuoran vertailun tulokset

[REDACTED]. Vertailussa retifanlimabi-hoito näyttäytyi parempana OS, PFS ja ORR suhteen verrattuna avelumabi-hoitoon (**taulukko 10**). Toteutetut herkkyysanalyysit tukivat perusanalyysien tuloksia.

Taulukko 10. Yhteenveto kaltaistetun epäsuoran vertailun (MAIC) perusanalyysin tuloksista, kun retifanlimabia verrattiin avelumabiin. Lähde: myyntiluvan haltijan aineisto

	OS	PFS	ORR
	HR (95 % LV)	HR (95 % LV)	OR (95 % LV)
Muokkaamaton Coxin malli	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Painotettu Coxin malli	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uusio-otanta mediaani, painotettu Coxin malli (prosenttiili)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uusio-otanta mediaani, painotettu Coxin malli (BCa)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

HR: Riskiheyssuhde; **LV:** luottamusväli; **OR:** Vetosuhde; **ORR:** Objektiivinen kokonaisvasteosuus; **OS:** Kokonaiselossaoloaika; **PFS:** Elosaoloaika ennen taudin etenemistä; **BCa:** Nopeutettu harhakorjattu.

3.6.3 Fimean arvio epäsuorasta vertailusta

POD1UM-201- ja JAVELIN Merkel 200-tutkimukset olivat yksihaaraisia (ei vertailuhoitoa), joten epäsuoraa vertailua ei voitu toteuttaa ankkuroituna. Ankkuroimattomassa vertailussa joudutaan tekemään huomattavasti vahvempia oletuksia, kuin ankkuroidussa vertailussa. Harhattomien tulosten saamiseksi joudutaan erityisesti oletamaan, että kaikkien vaikutusta muovaavien tekijöiden ja kaikkien ennustavien tekijöiden vaikutus pystytään huomioimaan laskettaessa potilaskohtaisia painokertoimia. Käytännössä tätä oletusta ei ole mahdollista täysin toteuttaa, sillä kaikkia vaikuttavia tekijöitä ei joko tunneta tai tietoja niistä ei ole saatavilla.

Kaltaistetun epäsuoran vertailun tuloksissa retifanlimabi-hoito näyttäytyi avelumabi-hoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevästi parempana kokonaiselossaoloajan, elossaoloajan ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksien suhteen potilailla, joiden sairaus oli metastasoitunut. Myyntiluvan haltijan toteuttamat herkkyysanalyysit tukevat näitä tuloksia ja samansuuntainen tulos nähdään myös naiivissa vertailussa. Epäsuoraan vertailuun menetelmänä liittyvän epävarmuuden vuoksi myyntiluvan haltija tulkitsee vertailun tuloksia konservatiivisesti niin, että retifanlimabi on vähintään yhtä tehokas ("non-inferior") vaikutuksiltaan kuin avelumabi. Tätä tulkintaa hyödynnetään myyntiluvan haltijan toteuttamassa kustannusten minimointianalyysissä (**luku 4**). Epäsuorassa vertailussa hoitojen turvallisuusominaisuuksia vertailtiin naiivisti infuusioon liittyvien reaktioiden osalta. Turvallisuuden osalta myyntiluvan haltija olettaa molempien hoitojen suhteen, että hoitojen turvallisuusprofiilit ovat yleisesti samankaltaisia muiden PD-1/PD-L1-vasta-aineiden kanssa.

Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan toteuttaman epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta, johtuen etenkin käytettyjen tutkimusten yksihaaraisuudesta (ei vertailuhoitoa) ja epäsuoraan vertailuun menetelmänä liittyvistä epävarmuustekijöistä. Tämän vuoksi retifanlimabin ei voida suoraviivaisesti päätellä olevan avelumabia parempi tarkasteltujen lopputulosmuuttujien osalta. Hoitojen turvallisuusominaisuuksia on vertailussa tarkasteltu varsin suppeasti. Retifanlimabin turvallisuusprofiili vaikuttaa samankaltaiselta muiden saman lääkeaineryhmän hoitojen kanssa (6), mutta vertailevan tiedon puuttuessa tähän oletukseen liittyy epävarmuutta. Kokonaisuudessaan epäsuoran vertailun tulokset ja epävarmuustekijöiden huomioiminen tukevat myyntiluvan haltijan tulkintaa siitä, että retifanlimabi olisi vähintään yhtä tehokas kuin avelumabi.

3.7 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia retifanlimabi-hoidon tehosta merkelinsolukarsinooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 4**. Tietokannasta tunnistettiin neljä tutkimusta, joista kaksi otettiin lähempään tarkasteluun. Molemmat tutkimukset ovat yksihaaraisia faasin II tutkimuksia.

MERCURY-tutkimuksessa selvitetään yksittäisen retifanlimabin hoitoannoksen tehoa yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajan ja etoposidin kanssa leikkausta edeltävästi potilailla, joilla on leikkaukseen soveltuva merkelinsolukarsinooma (taudinaste IIA-III). Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on patologistesti varmennettu täydellinen vaste (pCR). Tuloksia tutkimuksesta on odotettavissa vuoden 2025 lopulla ja vuoden 2026 aikana.

TRICK-MCC-tutkimuksessa selvitetään kolmoisimmunoterapian (retifanlimabi + tuparstobarti + vertsisstobarti) tehoa edenneen tai metastaattisen MCC:n hoidossa potilailla, joiden sairaus on edennyt aiemman PD-1-/PD-L1-vasta-ainehoidon jälkeen. Ensisijainen lopputulosmuuttuja on objektiivinen kokonaisvasteosuus (ORR) ja tuloksia tutkimuksesta on odotettavissa vuoden 2027 aikana.

3.8 Pohdinta

Keskeinen tutkimusnäyttö retifanlimabin tehosta ja turvallisuudesta tarkasteltavassa käyttöaiheessa perustuu pääosin yhteen avoimeen yksihaaraiseen faasin II tutkimukseen (POD1UM-201). Tutkimuksessa käytetty retifanlimabin suositusannos 500 mg neljän viikon välein perustui edeltävään faasin I annos-vaste-tutkimukseen (POD1UM-101). Vaikka yksihaaraiseen tutkimukseen ja sen tulosten tulkintaan liittyvät haasteet ovat tiedossa ja niitä on myös käsitelty Euroopan lääkeviraston (EMA) arviointiraportissa (6), EMA näkee tutkimuksen toteutuksen perusteltuna merkelinsolukarsinooman harvinaisuuden takia.

POD1UM-201-tutkimuksessa 107 potilasta sai retifanlimabia vähintään yhden annoksen. Tutkimuksen protokolla muuttui tutkimuksen aikana siten, että aiemmin merkelinsolukarsinooman hoitoon saadusta systeemisestä hoidosta tuli poissulkukriteeri ja että rekrytointia jatkettiin vielä välialalyysin jälkeen. Näin ollen tehotuloksissa keskityttiin potilaisiin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa tai immunoterapiaa (ns. solunsalpaaja-naivit, $n = 101$), joiden rekrytoiminen oli nopeampaa ja joiden hoitaminen mukailee paremmin käyttöaiheen mukaista väestöä. Rekrytoinnin jatkaminen kasvatti analysoitavaa potilasryhmää 65 potilaasta 101 potilaaseen parantaen kliinisten tulosten tilastollista uskottavuutta. Potilaat rekrytoitiin pääosin Euroopasta, jolloin eurooppalainen väestö on tutkimuksessa hyvin edustettuna. Potilaiden ominaispiirteet vastasivat pääosin arvioinnin kohdepopulaatiota, joskin potilaiden keski-ikä 71 vuotta oli hieman matalampi kuin kirjallisuudessa on esitetty.

Myyntiluvan haltija pyrki tutkimuksessa huomioimaan immunosuppression vaikutuksen, joka kirjallisuuden mukaan kasvattaa riskiä sairastua merkelinsolukarsinoomaan (28). Poissulkukriteerit estivät kuitenkin suurta osaa kyseisen alaryhmän potilasta osallistumasta tutkimukseen, mikä on tyypillistä immunoterapiaa tutkivissa tutkimuksissa (29). Tutkimuksessa mukana oli yksi HIV-positiivinen potilas, jonka tulosten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä luotettavia yleistäviä johtopäätöksiä. Hyötyjen ja haittojen arviointi tässä alaryhmässä on epävarmaa ja arviointi tulee tehdä yksilön tasolla.

POD1UM-201-tutkimuksessa retifanlimabi-hoidon kestoksi rajattiin enintään kaksi vuotta. Lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) retifanlimabi-infusioiden mediaani oli 12 (vaihteluväli 1–28) infusiota ja hoidon keston mediaani 10,3 kuukautta (vaihteluväli 0–24,8 kuukautta) (24). Hoidon optimaalisesta kestosta ei ole tietoa.

Retifanlimabin suotuisat vaikutukset solunsalpaaja-naiveilla potilailla ($n = 101$) havaittiin useissa POD1UM-201-tutkimuksen lopputulosmuuttujissa. Lopullisessa analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 1.7.2024) objektiivinen vasteosuus (ORR) oli 55 %. Potilaista 18 % sai täydellisen vasteen ja 37 % osittaisen vasteen. Taudinhallinnan aste oli 60 %. Vasteen keston mediaania ei ollut saavutettu 22,2 kuukauden vasteen keston seuranta-ajalla. Vasteen kesto oli vähintään 12 kuukautta 69 % vasteen saavuttaneista potilaista. Arvioitu mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) oli 16,0 kuukautta PFS-seuranta-ajan mediaanin ollessa 9,3 kuukautta. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania ei ollut vielä

saavutettu OS-seuranta-ajan mediaanin ollessa 35,7 kuukautta. Lopullisessa analyysissä esitetyt tulokset ovat hyvin samankaltaisia aiempien analyysien sekä tutkijan herkkyyssanalyysinä tekemän ORR-arvioinnin tulosten kanssa.

POD1UM-201-tutkimuksen potilaista noin kolmannes ($n = 37$) sai jotain jatkohoitoa, ja heistä noin puolet PD-(L)1-estäjää. EMAn arviointiraportin (6) mukaan jatkohoitoja saaneista potilaista noin kolmannes (13 potilasta) sai vasteen tutkijan arvioimana. Ei kuitenkaan ole tietoa, kuinka pitkä vasteen kesto saatiin retifanlimabin jälkeen annetulla immunoterapialla (avelumabi tai pembrolitsumabi) ja kuinka jatkohoidot vaikuttivat potilaiden kokonaiselossaoloaikaan.

Elämänlaatua tutkittiin yleisellä EQ-5D- ja ihosyöpäspesifillä FACT-M-elämänlaatumittarilla. Molemmilla mittareilla potilaiden elämänlaadun keskiarvo oli suhteellisen tasainen tutkimuksen aikana, joskin tutkimuksen päättyessä (viimeinen mittauspiste) potilaiden elämänlaatu oli tutkimuksen alkuhetkeä hieman alhaisempi. Mittaustulosten perusteella ei kuitenkaan voida tehdä selkeitä johtopäätöksiä hoidon vaikutuksista elämänlaatuun.

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin yli 40 % ORR lähes kaikissa alaryhmissä. Merkelinpolyoomavirus (MCPyV) -statuksella ei ollut eroa ORR:n suhteen. PD-(L)1-statuksella < 1 % oli viitteitä huonommasta ORR-tuloksista ≥ 1 % statukseen verrattuna, mutta tuloksiin liittyy epävarmuutta eivätkä erot olleet tilastollisesti merkitseviä. ORR-alaryhmäanalyyysin eksploratorisen luonteen takia ei voida sanoa, että jokin alaryhmä hyötyisi retifanlimabi-hoidosta enemmän kuin joku toinen. EMAn arviointiraportin (6) tulokset antavat viitteitä paremmista PFS- ja OS-tuloksista uusiutuneen, paikallisesti edenneen taudin kuin metastaatitaisen taudin tapauksessa (**taulukko 4** ja **kuviot 4 ja 5**), mutta tuloksiin liittyy epävarmuutta alaryhmän pienen potilasmäärän ($n = 10$) takia.

Lähes kaikilla useiden tutkimusten tiedoista yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilailla ($n = 452$) ilmeni retifanlimabi-hoidon aikana vähintään yksi haittatapahtuma (95 %) ja suurimmalla osalla (67 %) haittatapahtuma liittyi hoitoon. Merkelinsolukarsinoomaa sairastavilla ($n = 107$) osuudet olivat samankaltaisia (90 % ja 67 %).

Merkelinsolukarsinoomaa sairastavilla vakavia haittatapahtumia ilmeni joka neljännellä (26 %) ja hoitoon liittyviä vakavia haittatapahtumia joka kymmenennellä (12 %). Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haitat olivat astenia, kutina ja ripuli. Retifanlimabin turvallisuuspopulaatiosta oli kuollut tutkimusten seurannan aikana 213 (47,1 %) potilasta ja lopullisessa analyysissä merkelinsolukarsinoomaa sairastavista solunsalpaaja-naiiveista potilaista 39 (38,6 %) oli kuollut.

Retifanlimabi-hoidon turvallisuuspopulaatio koostui useiden tutkimusten potilaista, joilla oli merkelinsolukarsinooman lisäksi muitakin erityyppisiä kiinteitä kasvaimia. Kaikki turvallisuuspopulaation muodostamisessa käytetyt tutkimukset olivat yksihaaraisia, mikä lisää epävarmuutta haittatapahtumien syy-yhteyksien tulkintaan. Raportoidut haittatapahtumat olivat samankaltaisia muiden PD-(L)1-vasta-ainehoitosten kanssa. Merkelinsolukarsinoomapotilailla raportoitiin hieman enemmän vakavia haittoja kuin muita syöpäsairauksia sairastavilla turvallisuuspopulaation potilailla, mikä johtunee ainakin osin heidän pidemmästä hoitajakson kestosta. Turvallisuusprofiiliin vastaavuudesta suomalaisen väestön kanssa liittyy jonkun verran epävarmuutta, sillä kaikki turvallisuuspopulaation merkelinsolukarsinoomapotilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG-toimintakykyluokka 0–1) mutta suomalaisten MCC-potilaiden kunnosta sairauden diagnoosin aikaan ei ole julkaistua tietoa saatavilla.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun, jossa retifanlimabia verrattiin avelumabiin naiivin sekä ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun keinoin. Naiivin sekä ankkuroimattoman kaltaistetun vertailun tulosten mukaan retifanlimabi näyttäytyi avelumabia parempana ORR-, PFS- ja OS-lukuarvojen suhteen potilailla, joilla oli metastaattinen MCC. Epäsuoraan vertailuun menetelmänä liittyvän epävarmuuden vuoksi myyntiluvan haltija tulkitsee toteuttamansa epäsuoran vertailun tuloksia konservatiivisesti niin, että retifanlimabi olisi vähintään yhtä tehokas kuin avelumabi (**luku 3.6**). Epäsuoraan vertailuun liittyy epävarmuutta, mutta Fimean arviointiryhmä näkee lähestymistavan riittävänä tämän arvioinnin tarkoituksiin. Myyntiluvan haltijan toteuttama epäsuora vertailu tosin antaa vain tietoa potilaista, joilla oli metastaattinen MCC.

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan retifanlimabin yksihaarainen tutkimus toistaa lähes saman asetelman kuin avelumabin myyntilupaan johtanut tutkimus. Tutkimusten tuloksia ei kuitenkaan voi suoraan vertailla keskenään tutkimusten yksihaaraisuuden takia. Retifanlimabin ORR ja DOR ovat kliinisesti merkittäviä. Tulosten soveltamista kliiniseen käyttöön hankaloittavat lukuisat poissulkukriteerit ja potilaiden hieman nuorempi ikä (POD1UM-201-tutkimuksen potilaiden mediaani-ikä 71 vuotta vs. MCC potilaiden mediaani-ikä 76 vuotta (19)). Uusiutunutta, paikallisesti edennyttä syöpää sairastavien potilaiden tulokset ovat selvästi paremmat kuin metastaattista syöpää sairastavien, mutta näiden potilaiden pieni määrä aiheuttaa tuloksiin epävarmuutta. PFS ja OS tuloksien arviointiin epävarmuutta tuovat vertailuhoidon puute ja potilaiden pieni määrä. Retifanlimabin haittatapahtumissa ei havaittu yllättäviä löydöksiä.

Retifanlimabista on parhaillaan käynnissä useampi kliininen tutkimus, joissa sen tehoa ja turvallisuutta tutkitaan osana eri yhdistelmähoitoja merkelinsolukarsinooman hoidossa. Retifanlimabin käyttöaihe tulee mahdollisesti laajentumaan tulevaisuudessa.

4 Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan kustannusten minimointianalyysiin, jossa retifanlimabi-hoitoa verrataan avelumabi-hoitoon. Kuvaus myyntiluvan haltijan analyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean skenaarioanalyysi retifanlimabi-hoidon kustannuksista suhteessa avelumabi-hoitoon myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**). Lopuksi esitetään arvioitu potilasmäärä (**luku 4.5**) ja budjettivaikutus (**luku 4.6**).

4.1 Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusten arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 11**. Epäsuoran vertailun (**luku 3.6**) perusteella myyntiluvan haltija oletti konservatiivisesti, että retifanlimabi on MCC:n hoidossa vähintään yhtä tehokas kuin avelumabi, minkä perusteella myyntiluvan haltija valitsi kustannusten vertailuun kustannusten minimointianalyysin.

Taulukko 11. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin raja	
Väestö	Metastaattista tai uusiutunutta, paikallisesti edennyttä merkelinsolukarsinoomaa (MCC) sairastavat aikuispotilaat, joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla
Arvioitava lääkehoito	Retifanlimabi monoterapia
Vertailuhoito	Avelumabi monoterapia
Lopputulokset	Kustannukset (€)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusten minimointianalyysi (€)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Aikahorisontti	1 vuosi (52 viikkoa)
Annostelu	Retifanlimabi: neljän viikon välein Avelumabi: kahden viikon välein

4.1.1 Vertailuhoito

Myyntiluvan haltija valitsi vertailuhoidoksi avelumabi-hoidon. Valinta perustuu nykyiseen eurooppalaiseen ESMO-EURACAN- (19) ja yhdysvaltalaiseen NCCN-hoitosuositukseen (20), jotka suosittelevat immunoterapiaa metastaattisen MCC:n hoitoon. Solunsalpaajahoitoa suositellaan tapauksiin, joissa immunoterapialle on vasta-aihe tai sillä ei ole saatu vastetta.

Mikäli PD-(L)1-inhibiittoreista ei ole enää hyötyä, paikallisesti edennyt tai metastaattista MCC:tä sairastavia potilaita suositellaan osallistumaan klinisiin lääketutkimuksiin.

Avelumabi on toistaiseksi ainoa Suomessa käytössä oleva PD-(L)1-estäjä, jolla on käyttöaihe metastaattisen MCC:n hoidossa. Hoidon käyttö perustuu Helsingin yliopistollisen sairaalan 2018 tekemään mini-HTA-arviointiin (30). Lisäksi myyntiluvan haltijan haastattalema kliininen asiantuntija varmentaa avelumabia käytettävän MCC:n hoidossa Suomessa.

4.1.2 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli oli yksinkertainen kustannusten minimointianalyysi. Kustannusten minimointianalyysi olettaa terveyshyödyt ja turvallisuuden samankaltaisiksi vertailtavien hoitojen kesken keskittyen ainoastaan kustannusten vertailuun. Myyntiluvan haltija perustaa oletuksen hoitojen samankaltaisuudesta vaikutusmekanismin samankaltaisuuteen sekä toteuttamaansa epäsuoraan vertailuun, jonka menetelmä ja tuloksia on käsitelty tarkemmin **luvussa 3.6**.

Myyntiluvan haltija toteutti analyysin kustannusten laskelmana, jossa on huomioitu suorat lääkekustannukset sekä annostelukustannukset. Muut kustannukset, kuten haittatapahtumien hoidon kustannukset, oletettiin hoidoille samanarvoisiksi.

4.1.3 Hoidon kesto

Myyntiluvan haltija valitsi mallinnukseen molempien hoitojen kestoksi yhden vuoden (52 viikkoa). Annostelukertoja tulee vuoden aikana retifanlimabille 13 kertaa (annostelu neljän viikon välein) ja avelumabille 26 kertaa (annostelu kahden viikon välein).

Valmisteyhteenvedojen mukaan molempia hoitoja voidaan jatkaa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, jota ei voida hyväksyä (22,31). Lisäksi retifanlimabin käyttö on rajattu valmisteyhteenvedossa korkeintaan kaksi vuotta kestäväksi.

4.1.4 Resurssien käyttö ja kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallinnuksessa huomioitiin suorat lääkekustannukset listahinnoin sekä annostelukustannukset. Muiden kustannusten oletettiin olevan samanarvoisia. Yhden retifanlimabipakkauksen verottomaksi tukkuhinnaksi myyntiluvan haltija ilmoitti 9 056,50 €. Analyysissä käytettyjen hoitojen annostelutiedot ja hinnat on esitetty **taulukossa 12**. Laskelmissa ei huomioitu mahdollisia alennuksia.

Taulukko 12. Kustannusten minimointianalyysissä käytettyjen hoitojen annostelutiedot ja hinnat.

Vaikuttava aine (kauppanimi)	Kerta-annos	Annostelutiheys	Pakkauskoko; vahvuus	Veroton tukkuhinta per pakkaus (€)
Retifanlimabi (Zynyz)	500 mg	Neljän viikon välein	1 pakkaus; 500 mg	9 056,50
Avelumabi (Bavencio)	800 mg	Kahden viikon välein	1 pakkaus; 200 mg	959,40

MCC:n hoidossa retifanlimabia annetaan 500 mg (yksi pakkaus) per hoitoannos ja avelumabia 800 mg (neljä pakkausta) per hoitoannos (**taulukko 12**). Valmisteen annostelu perustui valmisteyhteenvedoon. Annostelukustannuksena käytettiin kirjallisuuteen (32) perustuvaa vuoden 2024 tasolle indeksikorjattua infuusion annostelukustannusta (314,54 €).

4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 13**. Tulosten perusteella retifanlimabin vuosittaiset kokonaiskustannukset ovat noin 122 000 €, joka on noin 14 000 € enemmän kuin avelumabin vuosittaiset kokonaiskustannukset.

Taulukko 13. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusten minimoinnin perusanalyysin tuloksista vuoden hoidolle.

Kustannus (€)	Retifanlimabi	Avelumabi
Lääkekustannukset	117 735	99 778
Annostelukustannukset	4 089	8 178
Kokonaiskustannus	121 824	107 956
Retifanlimabin inkrementaaliset kustannukset	-	13 868

4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli potilaskohtaisten kustannusten suhdetta listahinnasta mahdollisesti annettavaan alennukseen (**taulukko 14**). Retifanlimabin listahintaa olisi alennettava noin 12,3 %, jotta sen vuosittainen kokonaiskustannus vastaisi avelumabin listahinnan mukaista vuosittaista kokonaiskustannusta. Mikäli avelumabin todellinen hinta on listahintaa edullisempi, tarvitaan vielä suurempi alennus retifanlimabista, jotta se olisi kustannuksia säästävä vaihtoehto.

Taulukko 14. Vuosittaisten kokonaiskustannusten erotus (retifanlimabi – avelumabi) eri suuruisilla alennusprosentteilla listahinnasta. Vaalealla taustavärillä on korostettu hintojen yhdistelmät, joilla retifanlimabi olisi kustannuksia säästävä avelumabiin nähden.

		Avelumabin hinta (% listahinnasta)					
		100 %	90 %	80 %	70 %	60 %	50 %
Retifanlimabin hinta (% listahinnasta)	100 %	13 868	23 846	33 823	43 801	53 779	63 757
	90 %	2 094	12 072	22 050	32 028	42 005	51 983
	80 %	-9 679	299	10 277	20 254	30 232	40 210
	70 %	-21 452	-11 475	-1 497	8 481	18 459	28 436
	60 %	-33 226	-23 248	-13 270	-3 293	6 685	16 663
	50 %	-44 999	-35 022	-25 044	-15 066	-5 088	4 889

4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja käytetyistä oletuksista

Myyntiluvan haltija esitti kustannusten minimointianalyysin, jossa retifanlimabi-hoitoa verrattiin avelumabi-hoitoon. Kustannusten minimointianalyysi perustuu olettamukseen vertailtavien hoitojen samankaltaisista terveyshyödyistä ja turvallisuusprofiilista, jolloin voidaan verrata pelkästään hoitojen kustannuksia paremman hoitovaihtoehdon löytämiseksi. Myyntiluvan haltija perustelee käytettyä olettamusta tarkasteltavien lääkeaineiden samankaltaisella vaikutusmekanismilla (PD-1/PD-L1-vasta-aineita) sekä epäsuoralla vertailulla (**luku 3.6**), jonka perusteella myyntiluvan haltija olettaa konservatiivisesti retifanlimabin olevan vähintään yhtä tehokas MCC:n hoidossa kuin avelumabin. Fimea näkee lähestymistavan riittävänä tämän arvioinnin tarpeisiin, joskin oletuksiin hoitojen terveysvaikutusten yhtäläisyydestä liittyy huomattavaa epävarmuutta verrattavien tutkimusten yksihaaraisuuden takia. Fimean näkemyksen mukaan mallin suurin epävarmuus liittyy oletukseen hoitojen samankaltaisesta tehosta samalla hoidon kestolla.

Myyntiluvan haltijan analyysissä hoidon kesto on määritelty molemmille hoidoille samaksi (yksi vuosi). Samalla oletetaan, että yhtäläisellä hoidon kestolla vertailuilla valmisteilla olisi samanarvoinen teho. Fimean näkemyksen mukaan tämä ei vastaa täysin sitä lähtökohtaa, jolle kustannusten minimointianalyysi pohjaa. Koska lääkehoitojen samanarvoisuutta on perusteltu epäsuoralla vertailulla, olisi perusteltua käyttää kunkin valmisteen osalta suoraan kyseisessä epäsuorassa vertailussa hyödynnetyissä tutkimuksissa havaittuja keskimääräisiä hoidon kestoja tai hoitokertojen määriä. Tämä lähestymistapa sitoisi hoidon keston sillä saavutettuun terveyshyötyyn ja edelleen hoidosta aiheutuviin kustannuksiin.

Epäsuorassa vertailussa käytettiin retifanlimabille POD1UM-201-tutkimuksen aiemman tiedonkeruun katkaisun tietoja, jossa hoidon keston keskiarvo oli 10,7 kuukautta ja potilaat saivat keskimäärin 12,1 infuusiota retifanlimabia (6). Mediaaniarvo hoidon kestolle oli 10,3 kuukautta (vaihteluväli 0–24,8 kuukautta) ja infuusioille 12 infuusiota (vaihteluväli 1–28). Avelumabi-hoidon kestot perustuivat JAVELIN Merkel 200 B-osan tutkimukseen (26). Keskiarvoja ei ole julkaistu, mutta mediaaniarvo hoidon kestolle oli 24,0 viikkoa (noin 5,5 kuukautta; vaihteluväli 2,0–154,0 viikkoa) ja annettujen avelumabi-infuusioiden määrälle oli 11,5 infuusiota (vaihteluväli 1–76) (26).

4.4 Fimean skenaarioanalyysi

Fimea teki skenaarioanalyysin myyntiluvan haltijan toimittaman Excel-tiedoston avulla siten, että mallissa muutettiin joitakin parametreja ja oletuksia. Nämä muutokset on koottu **taulukkoon 15**. Perustelut muutoksille on kirjattu **lukuun 4.3**. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset.

Taulukko 15. Fimean ja myyntiluvan haltijan analyyseissä käytettyjen taustaoletusten erot.

Muutoksen kohde	Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	Fimean skenaarioanalyysi
Retifanlimabin annostelukerrat	13 infuusiota vuodessa	12 infuusiota, annostelukertojen mediaani POD1UM-201-tutkimuksessa (6)
Avelumabin annostelukerrat	26 infuusiota vuodessa	11,5 infuusiota, annostelukertojen mediaani JAVELIN Merkel 200 B-osan tutkimuksessa (26)

4.4.1 Fimean skenaarioanalyysin tulokset

Fimean skenaarioanalyysin tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 16**. Tulosten perusteella retifanlimabin vuosittaiset kokonaiskustannukset ovat noin 112 000 €, joka on noin 65 000 € enemmän kuin avelumabin vuosittaiset kokonaiskustannukset.

Taulukko 16. Yhteenveto Fimean skenaarioanalyysin tuloksista, kun hoitoannosten määrä perustuu POD1UM-201- ja JAVELIN Merkel 200-tutkimuksiin.

Kustannus (€)	Retifanlimabi	Avelumabi
Lääkekustannukset	108 678	44 132
Annostelukustannukset	3 774	3 617
Kokonaiskustannus	112 452	47 750
Retifanlimabin inkrementaaliset kustannukset	-	64 703

4.5 Potilasmääräarvio

4.5.1 Myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio

Myyntiluvan haltijan arvio retifanlimabi-hoitoon soveltuvien potilaiden määrästä perustui kirjallisuuteen, rekisteriaineistoon ja suomalaisen kliinisen asiantuntijan näkemykseen (**taulukko 17**). Näihin pohjautuen myyntiluvan haltijan arvioi retifanlimabi-hoidolle soveltuvista potilaista, joilla on uusiutunut, paikallisesti edennyt tai metastoittava merkelinsolukarsinoma, olisi Suomessa noin kaksi potilasta vuodessa. Myyntiluvan haltijan haastatteleman kliinisen asiantuntijan arvion mukaan potilaita Helsingin ja Uudenmaan alueella olisi noin 1–2 kahden vuoden aikana.

Taulukko 17. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä.

	Potilasmäärä	Lähde
Suomen väkiluku	5,58 miljoonaa	Tilanne 06/2023, Tilastokeskus
Merkelinsolukarsinoman uusia diagnooseja vuosittain	13	MCC:n ilmaantuvuus 0,24 / 100 000, Kukko ym. 2012 (4)
Paikallinen tauti	8	63,3 %:lla MCC paikallinen, Paulson ja Bhatia 2018 (33)
Tauti uusiutuu	1	12 %:lla kaikista MCC uusiutuu, Kukko ym. 2012 (4)
Ei sovellu leikkaukseen	1	50 % uusiutuneista leikkaukseen soveltumattomia, myyntiluvan haltijan kliininen asiantuntija
Paikallisesti edennyt tauti	3	26 %:lla kaikista MCC, Kukko ym. 2012 (4)
Ei sovellu leikkaukseen	1	19 % paikallisesti edenneistä leikkaukseen soveltumattomia, Spada ym. 2022 (1)
Metastatoittainen sairaus	1	10,7 % kaikista MCC, Spandonaro ym. 2018 (34)
Hoitoon soveltuvat potilaat	2	Lopullinen vuosittainen potilasmääräarvio

MCC: merkelinsolukarsinoma

4.5.2 Fimean potilasmääräarvio

Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio vaikuttaa liian alhaiselta. Kirjallisuuden perusteella MCC:n ilmaantuvuus on ollut kasvussa. Suomea koskevassa tosielämän tietoon (Real World Data, RWD) pohjautuvassa tutkimuksessa (5) raportoitiin vuosina 1986–2016 yhteensä 376 uutta MCC-tapausta. Vuoden aikana havaittujen uusien tapausten määrä vaihteli välillä 1–33 ja vuonna 2016 raportoitiin 22 uutta tapausta. Tapausten ilmaantuvuus kasvoi vuodesta 2005 alkaen. Norjan ikävakioiksi ilmaantuvuudeksi vuonna 2016 arvioitiin 0,45 per 100 000 (35). Suomessa vuonna 2016 tämä olisi tarkoittanut noin 25 uutta potilasta vastaten hyvin tosielämän tietoon pohjautuvassa tutkimuksessa raportoitua 22 potilasta. Tuoreempia Pohjoismaita koskevia ilmaantuvuustietoja ei ole saatavilla. UpToDate-tietokannan mukaan Yhdysvalloissa uusien tapausten määräksi arvioidaan vuonna 2025 yli 3200, joka suhteutettuna Suomen väkilukuun tarkoittaisi noin 50 uutta tapausta vuodessa. Tämä on yhtenevä RARECARENet hankkeen vuonna 2022 tekemän arvion kanssa, jonka mukaan Euroopassa 6513 uutta tapausta tarkoittaisi Suomessa noin 50 uutta tapausta (6).

Suomen tosielämän tietoon pohjautuvassa aineistossa (5) 35 % potilaista oli elossa tiedonkeruun katkaisuhetkellä, 27 % oli kuollut MCC:stä johtuen ja 38 % oli kuollut muista

syistä. Karkeasti arvioiden vuodessa todetuista uusista tapauksista noin 40 %:lla tauti uusiutuu. Osa näistä potilaista on siten iäkkäitä ja/tai monisairaita, jolloin syöpään vaikuttava systeemihoito ole mahdollinen. Osalla voi olla vasta-aihe immunoterapian käytölle.

Suomen potilasmäärien tarkka arviointi ei ole mahdollista, sillä tuoretta ilmaantuvuusdataa ei ole käytettävissä ja merkelinsolukarsinooman ilmaantuvuuden tiedetään olevan kasvussa. Kaikille potilaille retifanlimabi-hoito ei ole mahdollinen iän ja/tai perussairauksien takia. On mahdollista, että Suomessa vuosittain retifanlimabille soveltuvien potilaiden määrä olisi korkeintaan noin 10 potilasta.

4.6 Budjettivaikutukset

4.6.1 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan arvioiman pienen potilasmäärän vuoksi (kaksi vuosittaista potilasta) retifanlimabin budjettivaikutus saadaan suoraan **luvussa 4.2** esitetystä kustannuslaskelmasta (**taulukko 13**). Myyntiluvan haltijan mukainen retifanlimabin listahinnoin laskettu budjettivaikutus olisi noin 14 000 € hoidon kokonaiskustannuksen ollessa noin 122 000 €, tilanteessa jossa toinen potilas hoidetaan retifanlimabilla ja toinen potilas avelumabilla, ja molempia potilaita hoidettaisi vuoden ajan.

4.6.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimean arvio retifanlimabin budjettivaikutuksesta (**taulukko 18**) perustuu Fimean potilasmääräarvioon (**luku 4.5.2**) sekä Fimean skenaarioanalyysin tuloksiin potilaskohtaisista kustannuksista (**taulukko 16**). Fimean laskelmassa oletettiin potilaiden saavan joko retifanlimabia tai avelumabia niin, että vähintään puolet potilaista hoidetaan retifanlimabilla. Fimean arvioima budjettivaikutus olisi verottomin listahinnoin noin 0,3–0,6 miljoonaa €, kun potilaiden kokonaiskustannukset olisivat noin 0,8–1,1 miljoonaa €.

Taulukko 18. Fimean arvio retifanlimabin vuotuisesta budjettivaikutuksesta verottomin tukkumyyntihinnoin laskettuna.

	Potilasmäärä	Kokonais-kustannukset (€)	Kokonaiskustannusten muutos verrattuna nykytilanteeseen (€)
Nykytilanne			
Avelumabi	10	477 500	–
Skenaario 1: Retifanlimabi korvaa täysin avelumabin			
Avelumabi	0	0	
Retifanlimabi	10	1 124 520	
Kustannukset yhteensä		1 124 520	+647 020
Skenaario 2: Retifanlimabi korvaa 50 % avelumabi-hoidoista			
Avelumabi	5	238 750	
Retifanlimabi	5	562 260	
Kustannukset yhteensä		801 010	+323 510

4.7 Pohdinta

Myyntiluvan haltija vertaili retifanlimabi- ja avelumabi-hoitojen kustannuksia kustannusten minimointianalyysin avulla. Analyysissä huomioitiin lääkehoidon suorat kustannukset sekä annostelukustannukset, ja muiden kustannusten oletettiin olevan samanarvoisia. Myyntiluvan haltija perusti hoitojen vaikutusten samankaltaisuuden lääkeaineiden samankaltaiseen vaikutusmekanismiin (PD-1/PD-L1-vasta-aineita) sekä epäsuoran vertailun tuloksiin (**luku 3.6**), jonka perustella myyntiluvan haltija teki konservatiivisen oletuksen, että retifanlimabin olisi vähintään yhtä tehokas MCC:n hoidossa kuin avelumabi. Fimean arviointiryhmä näkee lähestymistavan riittävänä tämän arvioinnin tarpeisiin. On kuitenkin huomioitava, että esitetystä kustannusten minimointianalyysissä ovat läsnä samat epävarmuustekijät, jotka liittyivät epäsuoraan vertailuun (kuten vertailun ankkuroimattomuus sekä oletukset hoitojen turvallisuusprofiileiden ja potilaspopulaatioiden samankaltaisuudesta). Valmisteen käyttöaiheiden takia käytetty kustannusten minimointianalyysi soveltuu suoraan vertailemaan kustannuksia vain metastastaattista (eikä uusiutunutta, paikallisesti edennyttä) merkelisolukarsinoomaa sairastavien potilaiden osalta.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä vuosittaiset kokonaiskustannukset retifanlimabi-hoidolle olivat noin 122 000 € ja avelumabi-hoidolle noin 108 000 € verottomin tukkuhinnoin tarkasteltuna. Kokonaiskustannusten ero syntyi pääosin lääkekustannuksista, jotka olivat retifanlimabilla noin 18 000 € suuremmat (118 000 € vs. 100 000 €). Myyntiluvan haltija kuitenkin toteaa retifanlimabin harvemman annostelutiheyden (neljän vs. kahden viikon välein) voivan tarjota hyötyjä parempana hoitomyöntyvyytenä ja pienempänä terveydenhuollon kuormituksena. Myyntiluvan haltijan herkkyysanalyysin mukaan retifanlimabin pakkauskohtainen hinta tarvitsisi noin 12,3 % suuruisen alennuksen ollakseen kustannusneutraali avelumabin kanssa. Todellinen tarvittava alennusprosentti saattaa kuitenkin olla vielä suurempi, sillä avelumabin mahdollinen alennettu hinta ei ole tiedossa.

Myyntiluvan haltijan analyysissä hoitojen kestot oletettiin vertailtavuuden vuoksi samoiksi (yksi vuosi), jolloin retifanlimabia annetaan 13 infuusiokertaa ja avelumabia 26

infuusiokertaa. Kyseisestä oletusta ei kuitenkaan perustettu kirjallisuuteen tai tutkimustietoon. Fimea toteutti skenaarioanalyysin, jossa hoidon kesto muokattiin vastaamaan molempien hoitojen pivotaalitutkimusten (6,26) annostelukertojen mediaania, mikä tarkoitti retifanlimabin tapauksessa 12 infuusiota (hoidon keston mediaani 10,3 kuukautta) ja avelumabin tapauksessa 11,5 infuusiota (hoidon keston mediaani noin 5,5 kuukautta). Fimean skenaarioanalyysissä retifanlimabi-hoidon kokonaiskustannukset olivat noin 65 000 € suuremmat kuin avelumabi-hoidolla (112 000 € vs. 48 000 €), ja ero johtui pelkästään lääkekustannuksista annostelukustannusten ollessa lähes samansuuruiset. Hoitojen kustannusten erotus oli merkittävä perusanalyysin ja skenaarioanalyysin välillä (noin 14 000 € vs. 65 000 €) ja johtui pääosin avelumabin lyhyemmästä hoidon kestoista. Skenaarioanalyysin keskeisin epävarmuus liittyykin hoidon kestoon ja siihen, kuinka luotettavasti pivotaalitutkimusten hieman eri populaatioilla saatuja hoidon kestoja voidaan verrata toisiinsa.

Myyntiluvan haltija arvioi Suomessa hoidolle soveltuvien potilaiden määräksi kaksi vuosittaista potilasta. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan tämä on aliarvio, ja vaikka tarkkaa arviota on mahdotonta antaa, potilaiden kokonaismäärä voisi olla korkeintaan noin 10 potilasta vuodessa. Merkelinsolukarsinooman ilmaantuvuus on ollut nousussa viimeisten vuosien aikana. On kuitenkin huomioitava, että potilaiden korkean iän tai perussairauksien takia kaikki merkelinsolukarsinoomaa sairastavat potilaat eivät kuitenkaan sovellu saamaan immunoterapiaa.

Fimean laskema retifanlimabin vuosittainen budjettivaikutus verottomin listahinnoin laskettuna olisi noin 0,3–0,6 miljoonaa € kustannuksia lisäävä olettaen, että vähintään puolet arvioidusta 10 potilaasta hoidetaan retifanlimabilla. Budjettivaikutuksen keskeisimmät epävarmuudet liittyvät potilasmäärään, hoidon kestoon ja potilaiden jakautumiseen eri hoitojen välille. Toistaiseksi vain avelumabilla ja retifanlimabilla on EMAn hyväksymä käyttöaihe merkelinsolukarsinooman hoitoon. ESMO-EURACAN- (19) ja NCCN- hoitosuosituksissa (20) kuitenkin mainitaan myös pembrolitsumabi, joka on saanut myyntiluvan Yhdysvalloissa kyseessä olevaan käyttöaiheeseen joulukuussa 2018. Hoitojen markkinaosuudet voivat mahdollisesti muuttua tulevaisuudessa.

5 Johtopäätökset

- Retifanlimabin vaikutukset metastaattisen tai uusiutuneen, paikallisesti edenneen merkelinsolukarsinomaan ensilinjan hoidossa potilailla, joita ei voida hoitaa kuratiivisella kirurgialla tai sädehoidolla, perustuvat pääosin yhteen yksihaaraiseen faasin II monikeskustutkimukseen (POD1UM-201).
- Tehotulokset keskittyivät potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa tai immunoterapiaa (n = 101). Objektiivinen kokonaisvasteisuus (ORR) oli 55 %. Potilaista 18 % sai täydellisen vasteen (CR) ja 37 % osittaisen vasteen (PR). Vasteen keston mediaani oli PR-potilailla 25,3 kuukautta ja mediaania ei ollut saavutettu CR-potilailla. Hoidon keston mediaani oli 10,3 kuukautta.
- Arvioitu mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä (PFS) oli 16,0 kuukautta. Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania ei ollut vielä saavutettu seuranta-ajan mediaanin ollessa 35,7 kuukautta.
- Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin yleisellä EQ-5D-5L- ja ihosyöpäspesifillä FACT-M-mittarilla. Elämänlaadun keskiarvo oli suhteellisen tasainen mittausten aikana, mutta mittaustulosten perusteella selkeitä johtopäätöksiä ei voida tehdä.
- Lähes kaikilla merkelinsolukarsinomapotilailla havaittiin hoidon aikana vähintään yksi haittatapahtuma ja noin neljänneksellä vakava haittatapahtuma. Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haitat olivat astenia, kutina ja ripuli. Raportoidut haittatapahtumat olivat samankaltaisia muiden PD-(L)1-vasta-ainehoidojen kanssa.
- Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle ankkuroimattoman kaltaistetun epäsuoran vertailun, jossa retifanlimabi-hoitoa (PD-1-vasta-aine) verrattiin avelumabi-hoitoon (PD-L1-vasta-aine). Retifanlimabi näyttäytyi tuloksissa avelumabia parempana ORR:n, OS:n ja PFS:n suhteen. Fimean arviointiryhmän arvion mukaan vertailuun liittyvän epävarmuuden vuoksi suoraviivaisia päätelmiä hoitojen keskinäisestä paremmuudesta tarkasteltujen lopputulosmuuttujien suhteen ei voida tehdä.
- Huomioiden epäsuoran vertailun tulokset ja epävarmuustekijät myyntiluvan haltija olettaa konservatiivisesti, että retifanlimabi-hoito on vähintään yhtä tehokas kuin avelumabi-hoito. Tämän myötä myyntiluvan haltija toimitti Fimealle kustannusten minimointianalyysin, jossa hoitojen vaikutusten oletettiin olevan samankaltaisia ja vain hoitojen kustannuksia vertailtiin.
- Myyntiluvan haltijan kustannusten minimointianalyysissä verrattiin retifanlimabi-hoitoa avelumabi-hoitoon. Analyysissä käytetyillä oletuksilla hoitojen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset vuoden pituisella hoidolla olisivat listahinnoin retifanlimabilla noin 122 000 € ja avelumabilla noin 108 000 €. Retifanlimabin pakkauskohtainen hinta tarvitsisi noin 12,3 % alennuksen ollakseen kustannusneutraali avelumabin kanssa.
- Fimea teki oman skenaarioanalyysin myyntiluvan haltijan malliin perustuen. Analyysin mukaan hoitojen potilaskohtaiset kustannukset tutkimuksiin perustuvilla infuusiokertojen määrällä (12 vs. 11,5 infuusiota) olisivat retifanlimabilla noin 112 000 € ja avelumabilla noin 48 000 €. Tuloksiin vaikuttaa erityisesti avelumabin lyhyempi hoidon kesto.
- Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa olisi noin kaksi hoitoon soveltuvaa potilasta vuodessa. Fimean klinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan tämä on aliarvio ja vuosittaisia potilaita voisi olla jonkin verran enemmän, korkeintaan noin 10.
- Fimean arvioima retifanlimabi-hoidon vuosittainen budjettivaikutus olisi listahinnoin noin 0,3–0,6 miljoonaa € kustannuksia lisäävä, kun oletetaan retifanlimabilla hoidettavan vähintään puolet arvioidusta kymmenestä potilaasta avelumabin sijaan.

Lähteet

1. Spada F, Bossi P, Caracò C, ym. Nationwide multidisciplinary consensus on the clinical management of Merkel cell carcinoma: a Delphi panel. *J Immunother Cancer*. 6 2022;10(6):e004742. DOI:10.1136/jitc-2022-004742
2. Stang A, Becker JC, Nghiem P, ym. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer*. 5 2018;94:47–60. DOI:10.1016/j.ejca.2018.02.003
3. Sahi H, Böhling T, Koljonen V. Merkelinsolukarsinooma - mitä uutta? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 2017;133(24):2365–71. <https://www.duodecimlehti.fi/duo14086>
4. Kukko H, Böhling T, Koljonen V, ym. Merkel cell carcinoma – A population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer*. 3 2012;48(5):737–42. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.001
5. Sahi H, Their J, Gissler M, ym. Merkel Cell Carcinoma Treatment in Finland in 1986–2016—A Real-World Data Study. *Cancers (Basel)*. 13 5 2020;12(5):1224. DOI:10.3390/cancers12051224
6. Zynyz. Retifanlimabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 2.5.2024. 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynyz-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. Heath M, Jaimes N, Lemos B, ym. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 3 2008;58(3):375–81. DOI:10.1016/j.jaad.2007.11.020
8. Pan K, Vromans AM, Cheng L, ym. Merkel Cell Carcinoma: Current Treatment Landscape and Emerging Therapeutic Targets. *Curr Oncol Rep*. 3 6 2025; DOI:10.1007/s11912-025-01693-z
9. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, ym. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. *Eur J Cancer*. 8 2022;171:203–31. DOI:10.1016/j.ejca.2022.03.043
10. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, ym. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 1 2017;71:53–69. DOI:10.1016/j.ejca.2016.10.022
11. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, ym. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 19 10 2016;23(11):3564–71. DOI:10.1245/s10434-016-5266-4
12. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends. *J Surg Oncol*. 1 1 2005;89(1):1–4. DOI:10.1002/jso.20167

13. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, ym. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*. 11 2010;63(5):751–61. DOI:10.1016/j.jaad.2010.02.056
14. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, ym. Merkel Cell Carcinoma: A Population Analysis on Survival. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 10 2016;14(10):1247–57. DOI:10.6004/jnccn.2016.0134
15. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, ym. Merkel Cell Carcinoma. *Biomedicines*. 23 6 2021;9(7):718. DOI:10.3390/biomedicines9070718
16. Palencia R, Sandhu A, Webb S, ym. Systematic Literature Review of Current Treatments for Stage I–III Merkel Cell Carcinoma. *Future Oncology*. 8 12 2021;17(34):4813–22. DOI:10.2217/fon-2021-0574
17. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel Cell Carcinoma: Implications for Immunotherapy of a Polyomavirus-Associated Cancer. *Curr Oncol Rep*. 28 12 2011;13(6):488–97. DOI:10.1007/s11912-011-0197-5
18. McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS, ym. Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 1 4 2022;158(4):382. DOI:10.1001/jamadermatol.2021.6096
19. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, ym. Merkel-cell carcinoma: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 5 2024;9(5):102977. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.102977
20. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, ym. NCCN Guidelines® Insights: Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2024: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024;22(1D):e240002. DOI:10.6004/jnccn.2024.0002
21. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. European Society for Medical Oncology. [Viitattu 15.8.2025]. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>
22. Zynyz (retifanlimabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/006194/0000. European Medicines Agency EMA. 2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162205/anx_162205_fi.pdf
23. Euroopan komissio. Komission täytäntöönpanopäätös myyntiluvan myöntämisestä ihmisille tarkoitetulle harvinaislääkkeelle ”ZYNYZ - retifanlimabi” Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti. Annettu 19.4.2024. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240419162205/dec_162205_fi.pdf
24. Grignani G, Rutkowski P, Lebbé C, ym. Phase II study of retifanlimab in patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (POD1UM-201). *J Immunother Cancer*. 11 8 2025;13(8):e012478. DOI:10.1136/jitc-2025-012478

25. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, ym. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 3 2017;18(3):e143–52. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30074-8
26. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, ym. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer.* 23 7 2021;9(7):e002646. DOI:10.1136/jitc-2021-002646
27. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, ym. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer.* 1 5 2018;124(9):2010–7. DOI:<https://doi.org/10.1002/cncr.31293>
28. Coggeshall K, Tello TL, North JP, ym. Merkel cell carcinoma: An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 3 2018;78(3):433–42. DOI:10.1016/j.jaad.2017.12.001
29. Tapia Rico G, Chan MM, Loo KF. The safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancers and pre-existing chronic viral infections (Hepatitis B/C, HIV): A review of the available evidence. *Cancer Treat Rev.* 6 2020;86:102011. DOI:10.1016/j.ctrv.2020.102011
30. HUS. Avelumabi (Bavencio®) metastasoineen merkelinsolusyvän (MCC) hoidossa aikuispotilailla. Sairaalatason nopeat arvioinnit. 2018 [Viitattu 26.8.2025]. <https://oys.fi/fincchta/katsauksia-ja-suosituksia/>
31. Bavencio (avelumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/006194/0000. European Medicines Agency EMA. 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250312165396/anx_165396_fi.pdf
32. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ.* 3 4 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
33. Paulson KG, Bhatia S. Advances in Immunotherapy for Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Clinician's Guide. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 11 6 2018;16(6):782–90. DOI:10.6004/jnccn.2018.7049
34. Spandonaro F, Ploner E, Polistena B, ym. Carcinoma di Merkel: Analisi epidemiologica e cost of illness. *Ital J Public Health.* 2018 [Viitattu 21.8.2025];7(3). <https://www.ijph.it/carcinoma-merkel-analisi-epidemiologica-cost-illness>
35. Olsen CM, Pandeya N, Whiteman DC. International Increases in Merkel Cell Carcinoma Incidence Rates between 1997 and 2016. *Journal of Investigative Dermatology.* 11 2021;141(11):2596-2601.e1. DOI:10.1016/j.jid.2021.04.007

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät retifanlimabi-hoitoon merkelinsolukarsinooman hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 18.9.2025.
Englanti ja Wales (NICE)	Ei arvioitu.
Espanja (AEMPS)	Ei arvioitu.
Irlanti (NCPE)	Ei arvioitu.
Italia (AIFA)	Ei arvioitu.
Kanada (CDA-AMC)	Ei arvioitu.
Norja (Nye Metoder)	Ei arvioitu.
Ranska (HAS)	Ei arvioitu.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ei arvioitu, mutta kuuluu kansalliseen valikoimaan, kun hinta on sovittu.
Saksa (IQWiG / G-BA)	Ei arvioitu.
Skotlanti (SMC)	Ei arvioitu.
Tanska (Medicinnrådet)	Ei arvioitu.

Liite 2. POD1UM-201-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (6).**Inclusion criteria**

Patients were eligible to be included in the study only if all of the following criteria applied:

1. Signed informed consent.
2. Men and women, aged 18 or older (or as applicable per local country requirements).
3. Diagnosis of MCC with distant metastatic disease or recurrent, advanced locoregional disease not amenable to surgery or radiation.
4. ECOG performance status of 0 to 1.
5. Measurable disease according to RECIST v1.1. Tumour lesions that are located in a previously irradiated area or in an area subjected to other locoregional therapy should only be selected as target lesions if progression has been demonstrated in such lesions.
6. Availability of tumour tissue (fresh or archival) for central pathology review.
7. Willingness to avoid pregnancy or fathering children based on the criteria below.
 - a. Men must agree to take appropriate precautions to avoid fathering children (with at least 99% certainty) from screening through 6 months after the last dose of study treatment and must refrain from donating sperm during this period. Permitted methods that are at least 99% effective in preventing pregnancy (see Appendix A) should be communicated to the participants and their understanding confirmed.
 - b. Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test at screening and before the first dose on Day 1 and must agree to take appropriate precautions to avoid pregnancy (with at least 99% certainty) from screening through 120 days after the last dose of study treatment. Permitted methods that are at least 99% effective in preventing pregnancy (see Appendix A) should be communicated to the participants and their understanding confirmed.
 - c. Women of nonchildbearing potential (i.e., surgically sterile with a hysterectomy and/or bilateral oophorectomy OR ≥ 12 months of amenorrhea and at least 50 years of age) are eligible.

Exclusion criteria

Patients were excluded from the study if any of the following criteria applied:

1. Prior systemic therapy for MCC, including chemotherapy and prior PD-1– or PD-L1–directed therapy.
2. Treatment with anticancer drugs or participation in another interventional clinical study within 21 days before the first administration of study drug.
3. Patient has not recovered to $\leq$ Grade 1 or baseline from toxic effects of prior therapy (with the exceptions for anaemia not requiring transfusion support and any grade of alopecia) and/or complications from prior surgical intervention within 7 days before starting study treatment.
4. Radiation therapy administered within 2 weeks of first dose of study treatment or radiation therapy to the thoracic region that is > 30 Gy within 6 months of the first dose of study treatment.
5. Known CNS metastases and/or carcinomatous meningitis.
Note: Patients with previously treated brain metastases may participate provided that they are stable (without evidence of progression by imaging for at least 28 days before the first dose of study drug and any neurologic symptoms have returned to baseline), have no evidence of new or enlarging brain metastases or CNS oedema, and have not required steroids for at least 14 days before the first dose of study drug.
6. Any known additional malignancy that is progressing or requires active treatment, or history of other malignancy within 3 years of study entry with the exception of cured basal cell or squamous cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, prostate intraepithelial neoplasm, carcinoma in situ of the cervix, or other non-invasive or indolent malignancy, or cancers from which the participant has been disease-free for > 1 year, after treatment with curative intent.

7. Patients with laboratory values at screening defined in Table below:

Laboratory Parameter	Exclusion Criterion
Hematology	
A Platelets	$< 100 \times 10^9/L$
B Hemoglobin	$< 9 \text{ g/dL}$
C ANC	$< 1.5 \times 10^9/L$
Hepatic	
D ALT	$> 2.5 \times \text{ULN}$ OR $> 5 \times \text{ULN}$ for participants with liver metastases
E AST	$> 2.5 \times \text{ULN}$ OR $> 5 \times \text{ULN}$ for participants with liver metastases
F Bilirubin/total bilirubin	$> 1.5 \times \text{ULN}$ unless conjugated bilirubin is $\leq \text{ULN}$ (conjugated bilirubin only needs to be tested if total bilirubin exceeds the ULN). If there is no institutional ULN, then direct bilirubin must be $< 40\%$ of total bilirubin
Renal	
G Calculated creatinine clearance	$< 30 \text{ mL/min}$
Coagulation	
H INR or PT	$> 1.5 \times \text{ULN}$
I aPTT	$> 1.5 \times \text{ULN}$

8. Evidence of interstitial lung disease or active, non-infectious pneumonitis.
9. Patients with impaired cardiac function or clinically significant cardiac disease:
 - a. New York Heart Association Class III or IV cardiac disease, including pre-existing clinically significant ventricular arrhythmia, congestive heart failure, or cardiomyopathy.
 - b. Unstable angina pectoris ≤ 6 months before study participation.
 - c. Acute myocardial infarction ≤ 6 months before study participation.
 - d. Other clinically significant heart disease (i.e., uncontrolled $\geq$ Grade 3 hypertension, history of labile hypertension, or poor compliance with an antihypertensive regimen). Must have recovered (to baseline or $\leq$ Grade 1) from toxicity associated with prior treatment.
10. Active autoimmune disease requiring systemic immunosuppression in excess of physiologic maintenance doses of corticosteroids.
11. Chronic or current active infectious disease requiring systemic antibiotics, antifungal, or antiviral treatment.
12. Known active hepatitis A, B, or C or active infections requiring systemic antibiotics.
13. Has received a live vaccine within 28 days of planned start of study therapy. Note: Examples of live vaccines include, but are not limited to, the following: measles, mumps, rubella, chicken pox/zoster, yellow fever, rabies, Bacillus Calmette–Guérin, and typhoid vaccine. Seasonal influenza vaccines for injection are generally killed virus vaccines and are allowed; however, intranasal influenza vaccines are live-attenuated vaccines and are not allowed.
14. Current use of prohibited medication.
15. Known hypersensitivity to another monoclonal antibody, which cannot be controlled with standard measures (e.g., antihistamines and corticosteroids).
16. Patient lacks the ability or is unlikely, in the opinion of the investigator, to comply with the Protocol requirements.
17. Patient who is pregnant or breastfeeding
18. Any condition that would, in the investigator's judgment, interfere with full participation in the study, including administration of study drug/treatment and attending required study visits; pose a significant risk to the patient; or interfere with interpretation of study data.
19. History of organ transplant, including allogeneic stem cell transplantation.
20. Known allergy or hypersensitivity to any component of the study drug formulation.
21. Patients who are known to be HIV-positive, unless all of the following criteria are met:
 - a. CD4+ count $\geq 300 \mu\text{L}$.
 - b. Undetectable viral load.
 - c. Receiving highly active antiretroviral therapy.

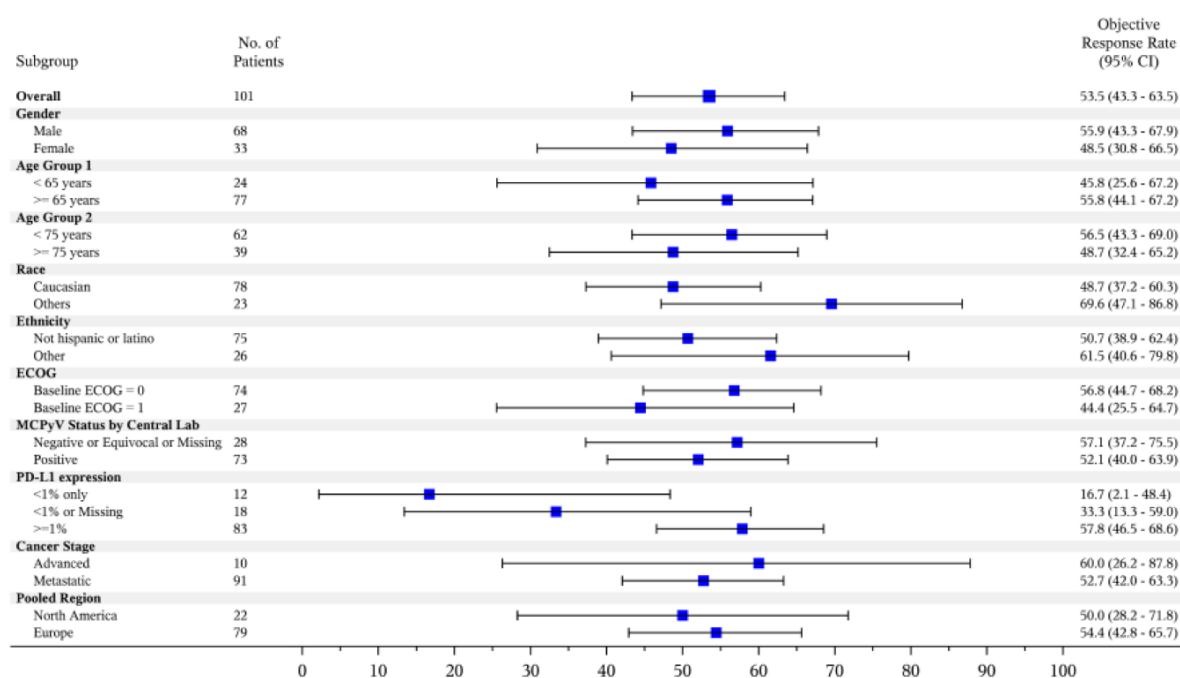
Liite 3. Objektiivisen kokonaisvasteen (ORR) alaryhmäanalyysin tulokset POD1UM-201-tutkimuksesta (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) (6).

Liitetaulukko 3. Objektiivisen kokonaisvasteosuuden (ORR) alaryhmäanalyysin tulokset kasvaimen PD-L1-ilmentymisen ja MCPyV-statusuksen mukaan (6, taulukko 42).

	Objektiivinen kokonaisvasteisuus % (95 % LV) (n = 101)
PD-(L)1-status (ilmentyminen^a vähintään 1 %)	
• Positiivinen (n = 83)	57,8 (46,5–68,6)
• Negatiivinen tai tieto puuttuu (n = 18)	33,3 (13,3–59,0)
MCPyV-status	
• Positiivinen (n = 73)	52,1 (40,0–63,9)
• Negatiivinen, epäselvä tai tieto puuttuu (n = 28)	57,1 (37,2–75,5)

LV: luottamusväli; **MCPyV**: merkelinsolupolyoomavirus

^a PD-L1-ilmentyminen määritettiin immunohistokemiallisesti käyttäen yhdistettyä pisteasteikkoa (combined positive score)



Note: Other includes participants from France, where race is not collected per regulatory requirements.

Note: PD-L1 expression was based on CPS.

Source: [Figure 4.3.4.1](#).

Liitekuvio 3. Objektiivisen kokonaisvasteosuuden (ORR) alaryhmäanalyysien tulokset forest plot -kuviona (6, kuvio 45).

Liite 4. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät retifanlimabi-hoitoa merkelinsolukarsinooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 15.8.2025. Hakutermit: [retifanlimab] | [Merkel Cell Carcinoma] | Phase 2, 3, 4, not applicable.

Hakutuloksia löytyi neljä kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin kaksi tutkimusta (**liitetaulukko 4**), ja kaksi tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT03599713 (POD1UM-201)
- Ei koskenut kyseistä valmistetta (n = 1)

Liitetaulukko 4. Lähempään tarkasteluun otetut tutkimukset.

Tutkimuksen tunnistus, NCT-koodi, faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
MERCURY NCT05594290 Faasi II	Aikuispotilaat, joilla leikkauskelpoinen MCC (taudin aste IIA-III)	Retifanlimabi + sisplatiini + etoposidi	36	Täydellinen patologinen vasteosuus (pCR)	11/2025
TRICK-MCC NCT06056895 Faasi II	Aikuispotilaat, joilla edennyt tai metastoivainen MCC	Retifanlimabi + tuparstobarti + vertsisstobarti	12	Objektiivinen vasteosuus (ORR)	31.1.2027

MCC: merkelinsolukarsinooma

Liite 5. Listaus yleisistä haittatapahtumista, joita ilmaantui hoidon aikana vähintään 5 %:lle turvallisuuspopulaatiosta (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) (6, taulukko 49).

MedDRA System Organ Classes MedDRA Preferred term, n (%)	MCC 500 mg Q4W (n = 107)	Non-MCC 500 mg Q4W (n = 345)	All Cancer 500 mg Q4W (n = 452)
Gastrointestinal disorders	48 (44,9)	184 (53,3)	232 (51,3)
Diarrhoea	19 (17,8)	65 (18,8)	84 (18,6)
Constipation	12 (11,2)	48 (13,9)	60 (13,3)
Nausea	13 (12,1)	47 (13,6)	60 (13,3)
Abdominal pain	5 (4,7)	34 (9,9)	39 (8,6)
Vomiting	6 (5,6)	33 (9,6)	39 (8,6)
General disorders and administration site conditions	50 (46,7)	180 (52,2)	230 (50,9)
Asthenia	24 (22,4)	78 (22,6)	102 (22,6)
Fatigue	13 (12,1)	53 (15,4)	66 (14,6)
Pyrexia	13 (12,1)	46 (13,3)	59 (13,1)
Oedema peripheral	4 (3,7)	26 (7,5)	30 (6,6)
Infections and infestations	37 (34,6)	150 (43,5)	187 (41,4)
Urinary tract infection	8 (7,5)	48 (13,9)	56 (12,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	47 (43,9)	118 (34,2)	165 (36,5)
Pruritus	22 (20,6)	50 (14,5)	72 (15,9)
Rash	7 (6,5)	38 (11,0)	45 (10,0)
Dry skin	5 (4,7)	18 (5,2)	23 (5,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	43 (40,2)	116 (33,6)	159 (35,2)
Arthralgia	17 (15,9)	43 (12,5)	60 (13,3)
Back pain	7 (6,5)	32 (9,3)	39 (8,6)
Metabolism and nutrition disorders	22 (20,6)	126 (36,5)	148 (32,7)
Decreased appetite	6 (5,6)	51 (14,8)	57 (12,6)
Hypokalaemia	3 (2,8)	22 (6,4)	25 (5,5)
Investigations	33 (30,8)	104 (30,1)	137 (30,3)
Alanine aminotransferase increased	8 (7,5)	17 (4,9)	25 (5,5)
Aspartate aminotransferase increased	7 (6,5)	18 (5,2)	25 (5,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (19,6)	92 (26,7)	113 (25,0)
Cough	9 (8,4)	33 (9,6)	42 (9,3)
Dyspnoea	6 (5,6)	31 (9,0)	37 (8,2)
Nervous system disorders	18 (16,8)	85 (24,6)	103 (22,8)
Headache	5 (4,7)	24 (7,0)	29 (6,4)
Blood and lymphatic system disorders	13 (12,1)	85 (24,6)	98 (21,7)
Anaemia	5 (4,7)	64 (18,6)	69 (15,3)

MedDRA System Organ Classes MedDRA Preferred term, n (%)	MCC 500 mg Q4W (n = 107)	Non-MCC 500 mg Q4W (n = 345)	All Cancer 500 mg Q4W (n = 452)
Endocrine disorders	17 (15,9)	51 (14,8)	68 (15,0)
Hypothyroidism	10 (9,3)	34 (9,9)	44 (9,7)
Hyperthyroidism	6 (5,6)	19 (5,5)	25 (5,5)
Renal and urinary disorders	9 (8,4)	59 (17,1)	68 (15,0)
Vascular disorders	16 (15,0)	42 (12,2)	58 (12,8)
Psychiatric disorders	10 (9,3)	40 (11,6)	50 (11,1)
Insomnia	6 (5,6)	17 (4,9)	23 (5,1)
Injury, poisoning and procedural complications	14 (13,1)	31 (9,0)	45 (10,0)
Reproductive system and breast disorders	10 (9,3)	29 (8,4)	39 (8,6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12 (11,2)	25 (7,2)	37 (8,2)
Eye disorders	8 (7,5)	22 (6,4)	30 (6,6)
Cardiac disorders	10 (9,3)	13 (3,8)	23 (5,1)

MCC: Merkel Cell Carcinoma

Liite 6. Listaus yleisistä haittatapahtumista, jotka liittyivät retifanlimabi-hoitoon vähintään 2 %:lla turvallisuuskokouksesta (tiedonkeruun katkaisu 10.3.2023) (6, taulukko 50).

MedDRA Preferred term, n (%)	MCC 500 mg Q4W (n = 107)	Non-MCC 500 mg Q4W (n = 345)	All Cancer 500 mg Q4W (n = 452)
Pruritus	16 (15,0)	43 (12,5)	59 (13,1)
Asthenia	15 (14,0)	36 (10,4)	51 (11,3)
Diarrhoea	10 (9,3)	32 (9,3)	42 (9,3)
Fatigue	9 (8,4)	33 (9,6)	42 (9,3)
Hypothyroidism	8 (7,5)	26 (7,5)	34 (7,5)
Rash	6 (5,6)	27 (7,8)	33 (7,3)
Arthralgia	7 (6,5)	23 (6,7)	30 (6,6)
Hyperthyroidism	5 (4,7)	16 (4,6)	21 (4,6)
Nausea	6 (5,6)	15 (4,3)	21 (4,6)
Alanine aminotransferase increased	5 (4,7)	12 (3,5)	17 (3,8)
Decreased appetite	3 (2,8)	14 (4,1)	17 (3,8)
Myalgia	6 (5,6)	11 (3,2)	17 (3,8)
Pyrexia	4 (3,7)	13 (3,8)	17 (3,8)
Dry skin	3 (2,8)	11 (3,2)	14 (3,1)
Anaemia	0 (0,0)	13 (3,8)	13 (2,9)
Aspartate aminotransferase increased	3 (2,8)	10 (2,9)	13 (2,9)
Vomiting	4 (3,7)	9 (2,6)	13 (2,9)
Lipase increased	7 (6,5)	5 (1,4)	12 (2,7)
Dry mouth	4 (3,7)	7 (2,0)	11 (2,4)
Amylase increased	5 (4,7)	5 (1,4)	10 (2,2)
Constipation	4 (3,7)	6 (1,7)	10 (2,2)

MCC: Merkel Cell Carcinoma



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-83-8