

Amendment

zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Retifanlimab

Dossierbewertung vom 1. Juli 2026

Datum des Amendments: 11. September 2026

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Nachbewertung der neu eingereichten Ergebnisse und Informationen.....	6
4.1 Mortalität	7
4.2 Sicherheitsdaten zum Safety-Datenschnitt (26.09.2025)	9
5 Zusammenfassung.....	17
Referenzen	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben; Studie POD1UM-303 (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025).....	6
Tabelle 2:	Gesamtüberleben; Studie POD1UM-303, FAS (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)	8
Tabelle 3:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)	10
Tabelle 4:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder bei ≥ 10 Personen in einem Studienarm, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025).....	11
Tabelle 5:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025).....	15
Tabelle 6:	SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)	16
Tabelle 7:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POD1UM-303; Safety-Datenschnitt (26.09.2025).....	17

Abkürzungsverzeichnis

CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SCAC	Plattenepithelkarzinom des Analkanals (Squamous Cell carcinoma of the Anal Canal)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des GBA

1 Hintergrund

Retifanlimab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanal (SCAC).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 31.03.2026 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie POD1UM-303 für die Nutzenbewertung herangezogen, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des GBA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. August 2026 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf die Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung und offene Fragen reichte der pU im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens weitere Daten und methodische Informationen zur Studie POD1UM-303 ein. Im Nachgang an die mündliche Anhörung vom 10. August 2026 erfolgte am 14. August 2026 eine Nachreichung weiterer Daten und Informationen durch den pU.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Ergänzung der Nutzenbewertung um die folgenden Informationen:

- Darstellung der Sicherheitsdaten (UE) inkl. Effektschätzer für den Safety-Datenschnitt vom 26.09.2025 sowie Angaben zu Beobachtungszeiten für den Endpunkt „Sicherheit“.
- Darstellung der Daten zum Gesamtüberleben zum Safety-Datenschnitt vom 26.09.2025 inkl. Zensierungsgründen, medianem Gesamtüberleben und Beobachtungsdauer.
- Angaben zu Folgetherapien (Safety-Datenschnitt vom 26.09.2025).

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22.07.2026 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten sowie die nachgereichten Daten vom 14.08.2026 im Anschluss an die mündliche Anhörung vom 10.08.2026 dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Retifanlimab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22.07.2026 [6]
- Herstellerdossier zu Retifanlimab [3]
- Studienbericht (CSR-Addendum 3 und CSR-Addendum 4) [4, 5]
- Nutzenbewertung des GBA zu Retifanlimab [1]
- Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung vom 10.08.2026 [2]
- Nachreichung des pU vom 14.08.2026 [7]

4 Nachbewertung der neu eingereichten Ergebnisse und Informationen

Der pU legte neue Ergebnisse für den Safety-Datenschnitt vor. In Tabelle 1 werden allgemeine Angaben zum Safety-Datenschnitt dargestellt. Zum Zeitpunkt des Safety-Datenschnitts befand sich keine Person mehr in Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation. Es liegen keine Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation für den Safety-Datenschnitt vor, jedoch sind keine relevanten Unterschiede gegenüber dem finalen Datenschnitt zu erwarten.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben; Studie POD1UM-303 (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Studie POD1UM-303 Allgemeine Angaben¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
FAS, n (%)	154 (100)	154 (100)
Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	154 (100)	152 (98,7)
Personen mit laufender randomisierter Behandlung, n (%)	0 (0)	0 (0)
Personen, die die randomisierte Behandlung abgeschlossen haben ³⁾ , n (%)	49 (31,8)	28 (18,2)
Personen, die noch in der Studie sind (inkl. Überlebenszeit-Follow-up), n (%)	1 (0,6)	0 (0)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	105 (68,2)	126 (81,8)
Aufgrund von:		
UE	16 (10,4)	4 (2,6)
Krankheitsprogression	72 (46,8)	105 (68,2)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (3,9)	10 (6,5)
Lost to Follow-up	2 (1,3)	0 (0)
Tod	4 (2,6)	1 (0,6)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	4 (2,6)	4 (2,6)
Andere Gründe	1 (0,6)	2 (1,3)
Personen, die die Studienteilnahme abgeschlossen haben, n (%)	61 (39,6)	47 (30,5)

Studie POD1UM-303 Allgemeine Angaben ¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
Personen, die die Studienteilnahme vorzeitig beendet haben, n (%)	92 (59,7)	107 (69,5)
Aufgrund von:		
Tod	79 (51,3)	97 (63,0)
Lost to Follow-up	4 (2,6)	2 (1,3)
Entscheidung Prüffärztin/Prüfarzt	1 (0,6)	1 (0,6)
Entscheidung Patientin/Patient	6 (3,9)	5 (3,2)
Andere Gründe	2 (1,3)	2 (1,3)
Personen, die einen Treatment Switch ⁴⁾ auf Retifanlimab-Monotherapie hatten, n (%)	-	77 (50,0)
Mediane Beobachtungsdauer ⁵⁾ (min; max)	26,3 (0,6; 52,7)	20,6 (0,0; 56,5)

¹⁾ Die Daten zu allgemeinen Angaben wurden dem CSR-Addendum 3 vom 20.01.2026 entnommen.

²⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

³⁾ Abschluss der 1-jährigen Behandlungsperiode (13 Zyklen).

⁴⁾ Personen, die initial der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin zugewiesen wurden, war es möglich, auf eine Retifanlimab-Monotherapie über bis zu 13 Zyklen (à 28 Tage) zu wechseln.

⁵⁾ Die mediane Beobachtungsdauer bezieht sich auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“.

Abkürzungen: CSR: Studienbericht; FAS: Full Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Mit der schriftlichen Stellungnahme spezifizierte der pU, dass sich die Datenerfassung auf die Start- und Enddaten der Folgetherapien beschränkte. Darüber hinausgehende Daten zu der Anzahl der Folgetherapien in weiteren Therapielinien wurden nach Angaben in der Stellungnahme nicht erhoben. Mit dem CSR-Addendum 3 wurden Daten (erste antineoplastische Therapie) für den Safety-Datenschnitt vom 26.09.2025 eingereicht [4]. Im Hinblick der in der Nutzenbewertung vom 01.07.2026 dargestellten Daten zur Folgetherapie für den finalen Datenschnitt (01.08.2025) ergeben sich keine Änderungen.

4.1 Mortalität

Mit der Stellungnahme vom 22.07.2026 legt der pU Informationen zu den Zensierungsgründen im Endpunkt „Gesamtüberleben“ vor [6]. Damit wurden unklare bzw. unplausible Angaben aus Modul 4 bzw. den Studienunterlagen berichtigt. Patientinnen und Patienten wurden in den Auswertungen zum Gesamtüberleben aus folgenden Gründen zensiert:

- Studie abgeschlossen, am Leben
- Zum Zeitpunkt des Datenschnitts Teil der laufenden Studie
- Lost-to-Follow-up
- Entscheidung Prüffärztin/Prüfarzt
- Rücknahme der Einverständniserklärung

Ferner werden andere Gründe benannt, die allerdings nicht weiter spezifiziert werden und aufgrund der wenigen Ereignisse vernachlässigbar sind. Die aufgeführten Zensierungsgründe werden bei der Analyse zum Gesamtüberleben als sachgerecht angesehen.

Der pU reichte mit CSR Addendum 4 vom 01.06.2026 weitere Informationen zu den Ergebnissen im Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den Safety-Datenschnitt (26.09.2025) nach [5]. Hierunter fallen der Anteil an Zensierungen, das mediane Überleben (inkl. 95%-KI) sowie die mediane Follow-up-Dauer für den Endpunkt (inkl. Minimum und Maximum).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 und Abbildung 1 dargestellt. Verglichen mit dem finalen Datenschnitt sind 1 weiterer Todesfall im Retifanlimab-Arm sowie 3 weitere Todesfälle im Placebo-Arm aufgetreten. Der Effektschätzer für den Safety-Datenschnitt ist statistisch signifikant (HR = 0,73; 95%-KI: [0,54; 0,99]).

Die Einschätzung zum Verzerrungspotential bleibt unverändert gegenüber dem in der Nutzenbewertung vom 01.07.2026 dargestellten finalen Datenschnitt. Durch die Möglichkeit des Treatment Switch und den hohen Anteil an Personen im Placebo-Arm, der zur Retifanlimab-Monotherapie wechselte, ergibt sich für das Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotential.

Tabelle 2: Gesamtüberleben; Studie POD1UM-303, FAS (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Studie POD1UM-303 Gesamtüberleben	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
Ereignis, n (%)	79 (51,3)	97 (63,0)
Zensierungen ¹⁾ , n (%)	75 (48,7)	57 (37,0)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	26,3 (0,6; 52,7)	20,6 (0,0; 56,5)
Medianes Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	32,8 [25,7; 44,5]	22,2 [15,7; 27,2]
HR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾	0,73 [0,54; 0,99] 0,0204	

¹⁾ Personen wurden insbesondere aus folgenden Gründen in der Analyse zum Gesamtüberleben zensiert: Studie abgeschlossen, am Leben; Lost-to-Follow-up; Entscheidung Prüfarztin/Prüfarzt; Rücknahme der Einverständniserklärung.

²⁾ Das mediane Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das zugehörige 95%-KI wurde mittels der Methode nach Brookmeyer und Crowley berechnet.

³⁾ Das HR basierte auf einer stratifizierten Cox-Regression unter Anwendung von Efron's Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse. Es wurden die Stratifikationsfaktoren „PD-L1-Expressionsstatus“, „Region“ und „Ausmaß der Erkrankung“ genutzt.

⁴⁾ Der p-Wert basierte auf einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen. Es wurden die Stratifikationsfaktoren „PD-L1-Expressionsstatus“, „Region“ und „Ausmaß der Erkrankung“ genutzt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.

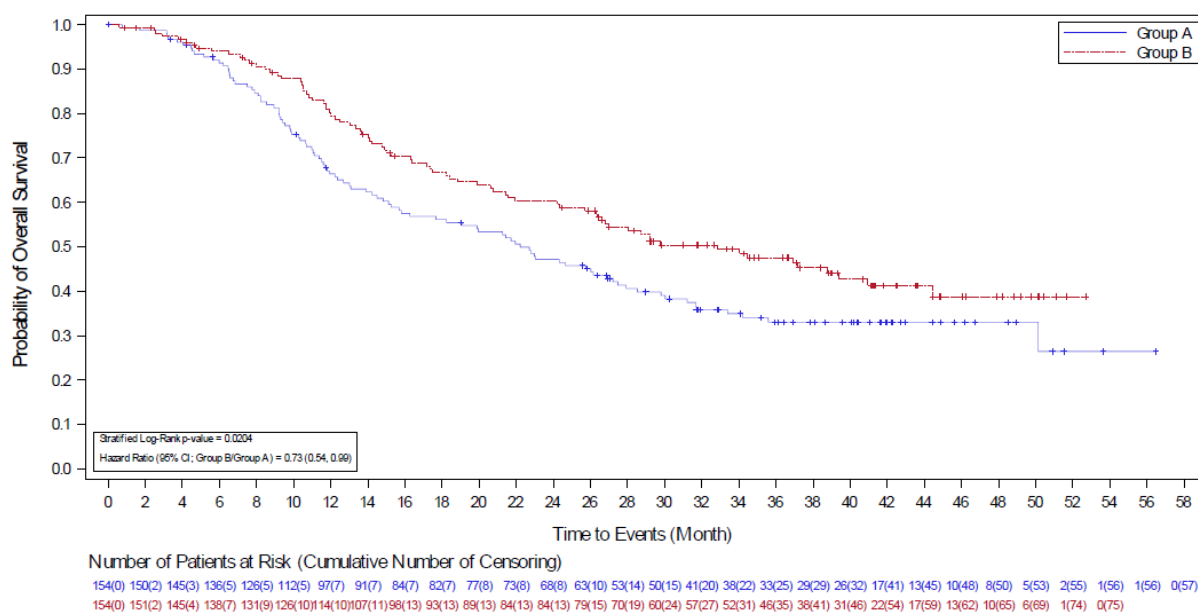


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie POD1UM-303, FAS (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

4.2 Sicherheitsdaten zum Safety-Datenschnitt (26.09.2025)

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vom 22.07.2026 reichte der pU Beobachtungszeiten zum Endpunkt „Sicherheit“ für den primären und den finalen Datenschnitt nach [6]. In der mündlichen Anhörung vom 10.08.2026 [2] wurde darauf hingewiesen, dass die Beobachtungs- und Behandlungsdauern in der Stellungnahme synonym verwendet wurden. Die in Tabelle 5 der Stellungnahme aufgeführten Werte beziehen sich auf die mediane Behandlungsdauer. Aufgrund des 28-tägigen Follow-up-Zeitraums nach Abbruch der Behandlung, wurde die Annahme getroffen, dass die Beobachtungsdauer länger als die Behandlungsdauer im Endpunkt „Sicherheit“ sein müsste.

Der pU bestätigte, dass es sich hierbei nicht um identische Kenngrößen handelt, aufgrund der gewählten Studiendurchführung und Nachbeobachtung allerdings geringe Unterschiede zwischen den jeweiligen Betrachtungszeiträumen bestehen würden. Explizite Daten zur Beobachtungsdauer im Endpunkt „Sicherheit“ reichte der pU demnach nicht nach. Aufgrund der vergleichbaren Behandlungsdauern wird, wie bereits in der Nutzenbewertung dargelegt, weiterhin von einer vergleichbaren Beobachtungsdauer ausgegangen.

Basierend auf den Sicherheitsdaten im CSR-Addendum 3 vom 20.01.2026 zum Safety-Datenschnitt vom 26.09.2025 reichte der pU post hoc berechnete Effektschätzer nach. In Tabelle 3 werden die Gesamtraten der UE dargestellt. In den nachfolgenden Tabellen werden die Ergebnisse für die folgenden Sicherheitsendpunkte dargestellt:

- UE jeglichen Schweregrads– Safety-Datenschnitt (26.09.2025)
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Safety-Datenschnitt (26.09.2025)
- SUE – Safety-Datenschnitt (26.09.2025)

Die Einschätzung zum Verzerrungspotential bleibt unverändert gegenüber dem in der Nutzenbewertung vom 01.07.2026 dargestellten finalen Datenschnitt [1]. Das Verzerrungspotential für schwere UE und SUE wird aufgrund der Kopplung der Nachbeobachtungsdauer an die Behandlungsdauer und der damit einhergehenden unvollständigen Beobachtung aus potentiell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt „UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ wird das Verzerrungspotential aufgrund der Entblindung der Studie zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse (primärer Datenschnitt) als unklar eingestuft. Zusätzlich ist hier die Ergebnissicherheit aufgrund von konkurrierenden Ereignissen eingeschränkt, da die Studienbehandlung Protokoll-gemäß häufig aus anderen Gründen, zumeist aufgrund einer Progression der Erkrankung, abgebrochen wurde und diese vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnte.

Tabelle 3: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Studie POD1UM-303 Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Retifanlimab + Chemotherapie¹⁾ N = 154 <i>n (%)</i>	Placebo + Chemotherapie¹⁾ N = 152 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert²⁾
UE (ergänzend dargestellt)	154 (100)	152 (100)	-
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	129 (83,8)	125 (82,2)	1,02 [0,92;1,13]; 0,72
SUE	73 (47,4)	67 (44,1)	1,08 [0,84; 1,37]; 0,56
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾⁴⁾	18 (11,7)	5 (3,3)	3,55 [1,35; 9,33]; 0,01

¹⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

²⁾ Der p-Wert basiert auf einem einseitigen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die Analysen wurden nach der geographischen Region, dem PD-L1-Expressionsstatus und dem Ausmaß der Erkrankung (lokales Rezidiv vs. Metastasen) stratifiziert durchgeführt; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

³⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie oder Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zur Beendigung der Studie, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit konkurrierende Ereignisse dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

⁴⁾ Die Rate bezieht sich auf mindestens eine der 3 Komponenten der Studienmedikation (Retifanlimab oder Placebo; Carboplatin; Paclitaxel).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder bei ≥ 10 Personen in einem Studienarm, nach Systemorgan-
klasse und Preferred Term; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation
(Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Studie POD1UM-303 UE MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 ²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	123 (79,9)	125 (82,2)	0,93 [0,71; 1,22]; 0,60
Anämie	102 (66,2)	106 (69,7)	0,92 [0,73; 1,17]; 0,51
Neutropenie	73 (47,4)	68 (44,7)	1,05 [0,84; 1,32]; 0,64
Thrombozytopenie	22 (14,3)	31 (20,4)	0,80 [0,57; 1,12]; 0,16
Leukopenie	20 (13,0)	18 (11,8)	1,05 [0,76; 1,46]; 0,76
Lymphopenie	17 (11,0)	10 (6,6)	1,28 [0,94; 1,75]; 0,17
Herzerkrankungen	17 (11,0)	9 (5,9)	1,34 [0,99; 1,81]; 0,11
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	12 (7,8)	11 (7,2)	1,04 [0,69; 1,56]; 0,85
Endokrine Erkrankungen	36 (23,4)	19 (12,5)	1,39 [1,10; 1,76]; 0,01
Hyperthyreose	12 (7,8)	5 (3,3)	1,44 [1,03; 2,00]; 0,09
Hypothyreose	22 (14,3)	15 (9,9)	1,21 [0,90; 1,62]; 0,24
Augenerkrankungen	14 (9,1)	14 (9,2)	0,99 [0,67; 1,46]; 0,97
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136 (88,3)	134 (88,2)	1,01 [0,71; 1,43]; 0,97
Übelkeit	87 (56,5)	88 (57,9)	0,97 [0,78; 1,22]; 0,80
Diarrhö	75 (48,7)	66 (43,4)	1,11 [0,89; 1,39]; 0,36
Obstipation	57 (37,0)	67 (44,1)	0,86 [0,68; 1,09]; 0,21
Erbrechen	38 (24,7)	36 (23,7)	1,03 [0,79; 1,33]; 0,84
Abdominalschmerzen	18 (11,7)	25 (16,4)	0,81 [0,56; 1,17]; 0,23
Proktalgie	16 (10,4)	20 (13,2)	0,87 [0,59; 1,28]; 0,45

Studie POD1UM-303 UE MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 ²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Rektalblutung	20 (13,0)	14 (9,2)	1,19 [0,88;1,62]; 0,29
Schmerzen Oberbauch	14 (9,1)	19 (12,5)	0,83 [0,55; 1,25]; 0,34
Gastroösophageale Refluxkrankheit	9 (5,8)	12 (7,9)	0,84 (0,51; 1,40); 0,48
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	131 (85,1)	133 (87,5)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,54
Asthenie	74 (48,1)	63 (41,4)	1,14 [0,91; 1,42]; 0,25
Ermüdung	45 (29,2)	51 (33,6)	0,90 [0,70; 1,16]; 0,42
Schleimhautentzündung	17 (11,0)	10 (6,6)	1,28 [0,94; 1,75]; 0,17
Ödem peripher	22 (14,3)	29 (19,1)	0,83 [0,60; 1,17]; 0,26
Fieber	22 (14,3)	25 (16,4)	0,92 [0,66; 1,27]; 0,60
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (5,2)	13 (8,6)	0,74 [0,43; 1,30]; 0,25
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80 (51,9)	94 (61,8)	0,82 [0,66; 1,02]; 0,08
COVID-19	22 (14,3)	22 (14,5)	0,99 [0,72; 1,37]; 0,96
Harnwegsinfektion	17 (11,0)	22 (14,5)	0,85 [0,58; 1,24]; 0,37
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (18,8)	30 (19,7)	0,97 [0,73; 1,29]; 0,84
Untersuchungen	84 (54,5)	85 (55,9)	0,97 [0,78; 1,22]; 0,81
Neutrophilenzahl vermindert	42 (27,3)	35 (23,0)	1,12 [0,87; 1,42]; 0,39
Leukozytenzahl vermindert	25 (15,2)	20 (13,2)	1,12 [0,84; 1,50]; 0,45
Thrombozytenzahl vermindert	20 (13,0)	15 (9,9)	1,16 [0,85; 1,58]; 0,39
Alanin-Aminotransferase erhöht	16 (10,4)	11 (7,2)	1,20 [0,86; 1,67]; 0,33
Aspartat-Aminotransferase erhöht	13 (8,4)	14 (9,2)	0,95 [0,63; 1,43]; 0,81
Gewichtsabnahme	8 (5,2)	15 (9,9)	0,67 [0,38; 1,19]; 0,12

Studie POD1UM-303 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse¹⁾</i> <i>Preferred Term</i>	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 ²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (47,4)	79 (52,0)	0,91 [0,73; 1,14]; 0,42
Appetit vermindert	37 (24,0)	47 (30,9)	0,84 [0,64; 1,10]; 0,18
Hypoalbuminämie	10 (6,5)	6 (3,9)	1,26 [0,85; 1,87]; 0,32
Hypokaliämie	19 (12,3)	13 (8,6)	1,21 [0,88; 1,64]; 0,28
Hypomagnesiämie	13 (8,4)	17 (11,2)	0,85 [0,55; 1,30]; 0,42
Hypophosphatämie	12 (7,8)	8 (5,3)	1,21 [0,83; 1,76]; 0,37
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (48,7)	73 (48,0)	1,01 [0,81; 1,27]; 0,91
Arthralgie	27 (17,5)	26 (17,1)	1,01 [0,76; 1,36]; 0,92
Rückenschmerzen	17 (11,0)	24 (15,8)	0,80 [0,55; 1,17]; 0,22
Myalgie	12 (7,8)	16 (10,5)	0,84 [0,54; 1,31]; 0,41
Muskelspasmen	11 (7,1)	14 (9,2)	0,86 [0,55; 1,37]; 0,51
Schmerz in den Extremitäten	12 (7,8)	12 (7,9)	0,99 [0,65; 1,51]; 0,97
Leistenschmerzen	4 (2,6)	10 (6,6)	0,56 (0,24; 1,28); 0,10
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (5,8)	14 (9,2)	0,76 [0,45; 1,29]; 0,26
Erkrankungen des Nervensystems	105 (68,2)	112 (73,7)	0,88 [0,70; 1,11]; 0,29
Periphere Neuropathie	46 (29,9)	51 (33,6)	0,92 [0,72; 1,18]; 0,49
Parästhesie	25 (16,2)	19 (12,5)	1,15 [0,87; 1,54]; 0,35
Kopfschmerzen	25 (16,2)	18 (11,8)	1,19 [0,89; 1,57]; 0,27
Dysgeusie	20 (13,0)	14 (9,2)	1,19 [0,88; 1,62]; 0,29
Periphere sensorische Neuropathie	17 (11,0)	15 (9,9)	1,06 [0,75; 1,50]; 0,74
Schwindel	12 (7,8)	11 (7,2)	1,04 [0,69; 1,56]; 0,85
Neurotoxizität	9 (5,8)	12 (7,9)	0,84 [0,51; 1,40]; 0,48

Studie POD1UM-303 UE MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 ²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Psychiatrische Erkrankungen	27 (17,5)	27 (17,8)	0,99 [0,74; 1,33]; 0,96
Angst	9 (5,8)	11 (7,2)	0,89 [0,54; 1,46]; 0,62
Schlaflosigkeit	8 (5,2)	14 (9,2)	0,71 [0,40; 1,24]; 0,17
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (15,6)	34 (22,4)	0,79 [0,57; 1,10]; 0,13
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (10,4)	27 (17,8)	0,71 [0,47; 1,06]; 0,06
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	66 (42,9)	50 (32,9)	1,23 [0,99; 1,53]; 0,07
Husten	18 (11,7)	18 (11,8)	0,99 [0,70; 1,41]; 0,97
Dyspnoe	23 (14,9)	22 (14,5)	1,02 [0,75; 1,39]; 0,91
Epistaxis	14 (9,1)	8 (5,3)	1,29 [0,92; 1,81]; 0,20
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	111 (72,1)	101 (66,4)	1,14 [0,89; 1,48]; 0,29
Alopezie	79 (51,3)	76 (50,0)	1,03 [0,82; 1,28]; 0,82
Trockene Haut	11 (7,1)	8 (5,3)	1,16 [0,78; 1,73]; 0,50
Pruritus	37 (24,0)	14 (9,2)	1,58 [1,28; 1,96]; 0,001
Ausschlag	24 (15,6)	13 (8,6)	1,34 [1,03; 1,75]; 0,06
Gefäßerkrankungen	28 (18,2)	37 (24,3)	0,82 [0,61; 1,12]; 0,19
Bluthockdruck	11 (7,1)	12 (7,9)	0,95 [0,61; 1,47]; 0,80

¹⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 26.1.

²⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

³⁾ Der p-Wert basiert auf einem einseitigen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die Analysen wurden nach der geographischen Region, dem PD-L1-Expressionsstatus und dem Ausmaß der Erkrankung (lokales Rezidiv vs. Metastasen) stratifiziert durchgeführt; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Tabelle 5: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Studie POD1UM-303 Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 ²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152 ²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81 (52,6)	71 (46,7)	1,12 [0,90; 1,41]; 0,30
Anämie	30 (19,5)	35 (23,0)	0,90 [0,67; 1,20]; 0,45
Neutropenie	54 (35,1)	45 (29,6)	1,13 [0,90; 1,42]; 0,31
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (16,2)	26 (17,1)	0,97 [0,71; 1,31]; 0,84
Diarrhö	8 (5,2)	11 (7,2)	0,83 [0,48; 1,42]; 0,46
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (8,4)	19 (12,5)	0,79 [0,51; 1,22]; 0,25
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (14,3)	22 (14,5)	0,99 [0,72; 1,37]; 0,96
Untersuchungen	44 (28,6)	27 (17,8)	1,32 [1,05; 1,66]; 0,03
Neutrophilenzahl erniedrigt	26 (16,9)	14 (9,2)	1,35 [1,04; 1,75]; 0,047
Leukozytenzahl erniedrigt	14 (9,1)	13 (8,6)	1,03 [0,71; 1,51]; 0,87
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (11,7)	21 (13,8)	0,91 [0,63; 1,30]; 0,58
Erkrankungen des Nervensystems	13 (8,4)	13 (8,6)	0,99 [0,66; 1,48]; 0,97
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,5)	9 (5,9)	1,05 [0,67; 1,63]; 0,84
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (7,1)	7 (4,6)	1,23 [0,84; 1,81]; 0,35
Gefäßerkrankungen	8 (5,2)	7 (4,6)	1,06 [0,65; 1,73]; 0,81

¹⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 26.1.

²⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

³⁾ Der p-Wert basiert auf einem einseitigen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die Analysen wurden nach der geographischen Region, dem PD-L1-Expressionsstatus und dem Ausmaß der Erkrankung (lokales Rezidiv vs. Metastasen) stratifiziert durchgeführt; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 6: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Studie POD1UM-303 SUE MedDRA-Systemorganklasse ¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 ²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152 ²⁾ n (%)	RR ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (5,2)	5 (3,3)	1,23 [0,79; 1,93]; 0,41
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (10,4)	19 (12,5)	0,90 [0,61; 1,31]; 0,56
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (3,9)	9 (5,9)	0,79 [0,42; 1,48]; 0,41
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (14,9)	25 (16,4)	0,94 [0,69; 1,30]; 0,72

¹⁾ Die Kodierung erfolgte nach MedDRA-Version 26.1.

²⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst alle Personen, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Medikationsdosis erhalten haben.

³⁾ Die Berechnung des RR erfolgt post hoc.

⁴⁾ Der p-Wert basiert auf einem einseitigen stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die Analysen wurden nach geographischer Region, dem PD-L1-Expressionsstatus und dem Ausmaß der Erkrankung (lokales Rezidiv vs. Metastasen) stratifiziert durchgeführt; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

5 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der berücksichtigten Endpunkte der Studie POD1UM-303 werden in der folgenden Tabelle 7 für den Safety-Datenschnitt (26.09.2025) unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Retifanlimab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) gezeigt werden konnte.

Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POD1UM-303; Safety-Datenschnitt (26.09.2025)

Studie POD1UM-303 Darstellung der Ergebnisse	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154		Placebo + Chemotherapie N = 154		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität						
	N ¹⁾	Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Mediane Zeit bis Ereignis, Monate [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR ²⁾ [95%-KI]; p-Wert ³⁾	
Gesamtüberleben	154	32,8 [25,7; 44,5]; 79 (51,3)	154	22,2 [15,7; 27,2]; 97 (63,0)	0,73 [0,54; 0,99]; 0,0204	↑
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse	N ⁴⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ⁴⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	154	129 (83,8)	152	125 (82,2)	1,02 [0,92;1,13], 0,72	↔
SUE	154	73 (47,4)	152	67 (44,1)	1,08 [0,84; 1,37]; 0,56	↔
Therapieabbruch aufgrund von UE	154	18 (11,7)	152	5 (3,3)	3,55 [1,35; 9,33]; 0,01	↓

¹⁾ ITT-Population der Studie POD1UM-303.

²⁾ Der Effektschätzer wurde mittels stratifizierter Cox-Regression berechnet. Es wurden die Stratifikationsfaktoren „PD-L1-Expressionsstatus“, „Region“ und „Ausmaß der Erkrankung“ genutzt.

³⁾ Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten, einseitigen Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen. Es wurden die Stratifikationsfaktoren „PD-L1-Expressionsstatus“, „Region“ und „Ausmaß der Erkrankung“ genutzt.

⁴⁾ Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation der Studie POD1UM-303.

⁵⁾ Es erfolgten keine Ereigniszeitanalysen (Time-to-Event-Analysen) zur Auswertung der Sicherheitsdaten. Stattdessen wurde das RR herangezogen.

⁶⁾ Der p-Wert basiert auf einem Gruppenvergleich mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen. Es wurden die Stratifikationsfaktoren „PD-L1-Expressionsstatus“, „Region“ und „Ausmaß der Erkrankung“ genutzt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Retifanlimab; Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Analkanals (Erstlinie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2026. [Zugriff: 13.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9750/2026-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Retifanlimab_D-1287.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses: Retifanlimab (D-1287); Stenografisches Wortprotokoll am 10. August 2026 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2026. [Zugriff: 28.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1334/2026-08-10_Wortprotokoll_Retifanlimab_D-1287.pdf.
3. **Incyte Biosciences Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Retifanlimab (Zynyz), in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 31.03.2026. [Zugriff: 13.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9748/2026_03_31_Modul4A_Retifanlimab.pdf.
4. **Incyte Biosciences Germany.** A phase 3 global, multicenter, double-blind randomized study of carboplatin-paclitaxel with INCMGA00012 or placebo in participants with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal not previously treated with systemic chemotherapy (POD1UM-303/InterAACT 2); retifanlimab (INCMGA00012 or MGA012); clinical study report, addendum 3 [unveröffentlicht]. 20.01.2026.
5. **Incyte Biosciences Germany.** A phase 3 global, multicenter, double-blind randomized study of carboplatin-paclitaxel with INCMGA00012 or placebo in participants with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal not previously treated with systemic chemotherapy (POD1UM-303/InterAACT 2); retifanlimab (INCMGA00012 or MGA012); clinical study report, addendum 4 [unveröffentlicht]. 01.06.2026.
6. **Incyte Biosciences Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Retifanlimab [unveröffentlicht]. 22.07.2026.
7. **Incyte Biosciences Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Retifanlimab; Nachreichung [unveröffentlicht]. 14.08.2026.