

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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)**

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität.....	14
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Lebensqualität	16
2.3.4 Sicherheit	16
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	18
2.4 Statistische Methoden.....	19
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	23
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	25
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	25
3.2 Mortalität	31
3.3 Morbidität	32
3.4 Lebensqualität.....	32
3.5 Sicherheit	32
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	40
4.1 Design und Methodik der Studie.....	40
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	42
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	43
4.4 Mortalität	43
4.5 Morbidität	44
4.6 Lebensqualität.....	44
4.7 Sicherheit	44
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	47
Referenzen	49
Anhang	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie POD1UM-303	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie POD1UM-303.....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie POD1UM-303.....	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie POD1UM-303	14
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie POD1UM-303	18
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie POD1UM-303	23
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie POD1UM-303.....	24
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie POD1UM-303 (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)	25
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie POD1UM-303.....	27
Tabelle 11: Folgetherapien mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm; Studie POD1UM-303	30
Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025).....	31
Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt: 01.08.2025).....	33
Tabelle 14: UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder bei ≥ 10 Personen in einem Studienarm; Studie POD1UM-303; Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt: 01.08.2025).	34
Tabelle 15: 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 (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)	38
Tabelle 16: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-30, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)	39
Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POD1UM-303	47
Tabelle 18: Exposition mit Chemotherapie während der randomisierten Behandlungsphase; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (primärer Datenschnitt: 15.04.2024)	51
Tabelle 19: Gesamtüberleben; Studie POD1UM-303, FAS (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025).....	52
Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025).....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)	31
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie POD1UM-303, FAS (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)	52
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)	53

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BICR	Blinded Independent Review Committee
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCAC	Plattenepithelkarzinom des Analkanals (Squamous Cell carcinoma of the Anal Canal)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

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.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Retifanlimab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Retifanlimab in seiner Sitzung am 23. Juni 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. April 2026 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Retifanlimab (ZYNYZ®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [8]:

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC).

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 500 mg alle 4 Wochen. Die ersten 6 Zyklen erfolgt eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Retifanlimab-Monotherapie. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis zu 1 Jahr (13 Zyklen) lang fortgesetzt werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
POD1UM-303 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Retifanlimab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Retifanlimab [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Studienberichte (CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie POD1UM-303 [3, 4, 5, 6, 7]
- Fachinformation zu ZYNYZ [8]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Retifanlimab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie POD1UM-303. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie POD1UM-303

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) ohne vorherige systemische Chemotherapie.</p> <p>Die 1:1-Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-Expressionsstatus • Ausmaß der Erkrankung (lokal rezidivierend vs. metastasierend) • Geographische Region (Australien, Europäische Union, Nordamerika, Vereinigtes Königreich vs. Rest der Welt) <p>Studienphasen</p> <p><u>Screening-Phase</u> Innerhalb von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung.</p> <p><u>Randomisierte Behandlungsphase (bis zu 13 Zyklen á 28 Tage (1 Jahr))</u> Kriterien der Beendigung der randomisierten Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschluss des zugewiesenen Behandlungsregimes • Bestätigte radiologische Krankheitsprogression • Inakzeptable Toxizität • Widerruf der Einwilligungserklärung <p><u>Treatment Switch („Crossover-Phase“) nach bestätigter Krankheitsprogression</u> Personen aus der Kontrollgruppe konnten nach einem Krankheitsprogress auf eine Retifanlimab-Monotherapie über bis zu 13 Zyklen (á 28 Tage) wechseln. Da es sich beim Wechseln von Placebo auf Retifanlimab um keinen obligatorischen, sondern einen freiwilligen Behandlungswechsel handelt, wird das Vorgehen als „Treatment Switch“ bezeichnet. Es erfolgte eine Entblindung der Patientinnen und Patienten bei Krankheitsprogress. Eine Voraussetzung für den Wechsel war ein verifizierter Krankheitsprogress gemäß RECIST.</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase</u> Die Nachbeobachtungsphase schließt sich an das Ende der randomisierten Behandlungsphase bzw. den Treatment Switch an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sicherheits-Follow-up (28 Tage) nach Abbruch/Abschluss der Behandlung mit der Studienmedikation:</u> Erfassung von UE etwa 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (± 7 Tage) (Hinweis: Immunbezogene UE wurden bis 90 Tage nach der letzten Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhoben). • <u>Post-Treatment Krankheits-Follow-up nach erster Krankheitsprogression:</u> Durchführung einer radiologischen Untersuchung alle 8 Wochen (56 ± 7 Tage) bis Eintreten einer zweiten Krankheitsprogression, Tod, Studienende oder Lost-to-Follow-up. • <u>Überlebenszeit-Follow-up nach zweiter Krankheitsprogression:</u> Patientinnen und Patienten wurden via Telefon, E-Mail oder Visite bis zum Tod, zur Rücknahme der Einwilligung oder zum Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat, mindestens alle 12 Wochen kontaktiert.

Charakteristikum	Beschreibung
	Die Nachverfolgung erfolgte so lange, bis alle Personen zumindest 1 Jahr (13 Zyklen) der Studienbehandlung abgeschlossen haben, die zugewiesene Studienbehandlung abgebrochen haben, oder eine zweite Krankheitsprogression hatten.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestalter ≥ 18 Jahre. • Histologisch oder zytologisch bestätigtes inoperables, lokal rezidivierendes oder metastasierendes SCAC. • Keine vorherige systemische Therapie, außer <ul style="list-style-type: none"> ◦ gleichzeitige Nutzung eines Chemotherapeutikums während einer Radiotherapie als Radiosensibilisator; ◦ vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie, wenn diese vor ≥ 6 Monaten vor Studieneintritt abgeschlossen wurde. • Messbare Erkrankung mittels RECIST • ECOG-Performance-Status 0 bis 1. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren. • Kürzlich erfolgte Radiotherapie mit oder ohne radiosensibilisierende Chemotherapie innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 bzw. innerhalb von 14 Tagen bei palliativer Radiotherapie (30 Gy oder weniger), welche nicht auf den Beckenbereich gerichtet ist. • Definierte pathologische Laborwerte (hämatologische Parameter, Leberfunktionswerte, eingeschränkte Nierenfunktion sowie gestörte Blutgerinnung). • Zusätzlich bösartige Erkrankung, welche fortgeschritten ist oder eine aktive Behandlung erfordert, oder eine Vorgeschichte anderer bösartiger Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre vor Studienbeginn, mit Ausnahme von geheilten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, oberflächlichem Blasenkrebs, intraepitheliales Prostatakarzinom, Zervixkarzinom in Situ oder anderen nicht invasiven oder indolenten bösartigen Erkrankungen oder Krebsarten, von denen der Patient nach einer Behandlung mit kurativer Absicht seit > 1 Jahr krankheitsfrei war. • Aktive Autoimmunerkrankung, welche eine systemische Immunsuppression erforderte, die über die physiologische Erhaltungsdosis an Kortikosteroiden hinausgeht (> 10 mg Prednison oder Äquivalent). • Hinweise auf eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine aktive nichtinfektiöse Pneumonitis. • Organtransplantation in der Anamnese (einschließlich allogener SZT). • Aktive ZNS-Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis • Aktive Infektion: Hepatitis A, B oder C. • Aktive Infektionen, welche eine systemische Therapie oder eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika bis zu 7 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 erfordern. • Eingeschränkte Herzfunktion oder klinisch bedeutsame Herzerkrankung (gemäß Studienprotokoll). • Periphere Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 2).
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 376 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 308 Intervention: N = 154 Kontrolle: N = 154

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 70 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Japan, Norwegen, Puerto Rico, Schweden, USA.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Dosis: 12.11.2020 • Letzte Person, letzte Visite: 26.09.2025 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Datenschnitt: 15.04.2024 • Finaler Datenschnitt: 01.08.2025 • Safety-Datenschnitt: 26.09.2025 <p>Die Studie ist abgeschlossen (Datum: 26.09.2025).</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Tumoransprechen¹⁾: ORR (CR und PR), DOR, DCR • Unerwünschte Ereignisse • Pharmakokinetik <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumoransprechen der Personen mit Behandlungswechsel (Treatment Switch) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität / PRO²⁾

¹⁾ Das Tumoransprechen stellt aus Sicht des pU keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Eine Darstellung der Ergebnisse erfolgt ausschließlich in Anhang G zu Modul 4. Analog zum pU werden die Ergebnisse zum Tumoransprechen aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und folglich nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

²⁾ In der Studie POD1UM-303 wurden folgende PRO erhoben: EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC ANL27.

Abkürzungen: CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC ANL27: EORTC Quality of Life Questionnaire – Anal Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; ORR: Objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SCAC: Plattenepithelkarzinom des Analkanals; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 01.09.2020 vorgenommen, alle nach dem Einschluss der ersten Person (erste Dosis: 12.11.2020) in die Studie POD1UM-303.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie POD1UM-303

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1 vom 21.12.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Die geplante Interimsanalyse zu PFS wurde entfernt.
Amendment 2 vom 25.05.2022 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Bzgl. der Gesamtdauer der Studie wurde ergänzt, dass für die EU/EWR die Studienergebnisse auf dem Datum der letzten Visite des letzten Patienten weltweit basieren.
Amendment 3 vom 04.02.2025 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Keine relevanten Änderungen.

Abkürzungen: EU: Europäische Union; EWR: Europäischer Wirtschaftsraum; k. A.: keine Angabe; PFS: Progressionsfreies Überleben.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie POD1UM-303

Intervention	Kontrolle
<p>Retifanlimab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung von Retifanlimab 500 mg (fixe Dosierung) als intravenöse Infusion. • Tag 1 von jedem 28-Tage-Zyklus (bis zu 13 Zyklen). <p><u>Kriterien zum Abbruch der Studienmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschluss des zugewiesenen Behandlungsregimes. • Bestätigte radiologische Krankheitsprogression. • Inakzeptable Toxizität. • Widerruf der Einwilligungserklärung. <p>Retifanlimab wird in den ersten 6 Zyklen in Kombination (begleitende Chemotherapie) mit Paclitaxel und Carboplatin verabreicht (Induktionsphase). Danach erfolgt die Fortsetzung von Retifanlimab als Monotherapie (Post-Induktionsphase).</p> <p>Eine Dosisreduktion der Studienmedikation war nicht gestattet. Eine Unterbrechung der Studienmedikation zur Behandlung von UE war bis zu 12 Wochen möglich. Bei einer längeren Unterbrechung sollte die Behandlung beendet werden.</p>	<p>Placebo</p> <p>Siehe Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff.</p> <p>Treatment Switch zu Retifanlimab-Monotherapie</p> <p>Optionaler Wechsel von Placebo auf Retifanlimab (Monotherapie) nach bestätigter Krankheitsprogression (BICR). Patienten, die am Treatment Switch teilnehmen, sollten Retifanlimab erst erhalten, wenn seit der letzten Chemotherapie 3 Wochen (21 ± 3 Tage), unabhängig vom Zeitpunkt der Progression, vergangen sind.</p> <p><u>Voraussetzungen für einen Treatment Switch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch das BICR verifizierte, radiographische Krankheitsprogression. • Bestätigung über den Erhalt von Placebo in der randomisierten Behandlungsphase. • Therapieassoziierte UE (außer Alopezie und periphere Neuropathie) mussten sich vor der ersten Dosis Retifanlimab zu CTCAE-Grad ≤ 1 verbessert haben. • ECOG-Performance-Status 0 bis 2. • Patienten dürfen keine andere systemische Antikrebstherapie seit Studienstart erhalten

Intervention	Kontrolle
<p>Es waren bis zu 2 Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität je Chemotherapie möglich.</p> <p>Für den Fall, dass die Chemotherapie aufgrund von Toxizität beendet werden muss, sollte die Behandlung mit Retifanlimab fortgesetzt werden, insofern dies für den Patienten tolerabel war. Ebenso sollte die Behandlung mit Chemotherapie fortgesetzt werden, wenn die Behandlung von Retifanlimab aufgrund von Toxizität beendet wird.</p>	<p>haben, außer der Chemotherapie während der randomisierten Behandlungsphase.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn erforderlich, müssen die Patienten eine palliative Radiotherapie (30 Gy oder weniger) ≥ 7 Tage vor der ersten Dosis mit Retifanlimab erhalten haben.
<p>Chemotherapie während der Induktionsphase (Zyklus 1–6)</p> <p><u>Paclitaxel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung von Paclitaxel 80 mg/m² als intravenöse Infusion. • Tag 1, 8 und 15 von jedem 28-Tage-Zyklus. • Tag 1: Die Verabreichung von Paclitaxel folgte auf die Verabreichung von Retifanlimab. • Tag 8 und 15: Die Infusion mit Paclitaxel erfolgte erst nach Überprüfung der Sicherheitslaborwerte. <p><u>Carboplatin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung von Carboplatin AUC 5 mg/ml pro Minute mittels Calvert-Formel als intravenöse Infusion (maximale Dosis von 750 mg). • Unmittelbare Verabreichung nach Paclitaxel an Tag 1 von jedem 28-Tage-Zyklus (Q4W). 	
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Therapien gegen Tumorerkrankungen. • Immunsuppression, die über die physiologischen Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden hinausgeht, ab 14 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation (Ausnahme: Prämedikation für die Chemotherapie gemäß SOC und mit Ausnahme der akuten Behandlung eines UE). • Probiotika (Nahrungsergänzungsmittel). <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiretrovirale Therapie bei Personen mit positivem HIV-Status. • Prämedikation mit Antipyretika und/oder Antihistaminika. <p>Die Dokumentation aller Medikationen und Behandlungen erfolgte mittels eCRF. Hierbei war der Zeitraum 30 Tage vor der ersten Dosis bis 28 Tage nach der letzten Dosis maßgeblich.</p>	

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Review Committee; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; SOC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie POD1UM-303

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ¹⁾	Morbidität	Ja	Nein ²⁾
EQ-5D-VAS		Ja	Nein ³⁾
EORTC QLQ-C30: Symptomskalen		Ja	Nein ³⁾
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	Lebensqualität	Ja	Nein ³⁾
EORTC QLQ-ANL27 ⁴⁾		Ja	Nein ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie POD1UM-303.

²⁾ Wird als primärer Endpunkt der Studie POD1UM-303 aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

³⁾ Der pU stellt die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten mit deskriptiven Auswertungen im Anhang des Dossiers dar. Die Endpunkte werden als patientenrelevant eingeordnet. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Analog werden die Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Anteile an fehlenden Werten sowohl zu Baseline (ca. 20 %) sowie bereits im frühen Studienverlauf (ab Zyklus 2 zumeist > 30 %) hoch waren. Es lagen zu keinem Zeitpunkt adäquate Daten zur Veränderung gegenüber Baseline vor.

⁴⁾ Der Endpunkt wurde vom pU der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zugeordnet.

Abkürzungen: EORTC ANL27: EORTC Quality of Life Questionnaire – Anal Cancer; EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ (OS) stellt einen sekundären Endpunkt der Studie POD1UM-303 dar. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Die Erfassung erfolgte kontinuierlich über die randomisierte Behandlungs- und Follow-up-Phase bzw. bis zum Tod der Patienten. Das Datum des Todes wurde mittels Todesbescheinigung, Überlebenszeit-Follow-up und elektronischem Fallberichtsformular (eCRF) ermittelt. Im Dossier (Modul 4) wird beschrieben, dass eine Zensurierung bei Patienten erfolgte, bei welchen weder ein Todesfall noch eine Krankheitsprogression beobachtet wurde. Die Zensurierung erfolgte zum Zeitpunkt der letzten geeigneten Tumoruntersuchung vor

dem Datenschnitt oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie. Nach Abschluss bzw. Abbruch der Studienmedikation erfolgte ein zweistufiges Follow-up im Rahmen des Krankheits-Follow-up sowie des Überlebens-Follow-up (siehe Tabelle 2).

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Operationalisierung „Gesamtüberleben nicht adjustiert“ maßgeblich. Weiterführende Informationen zur Crossover-Adjustierung sowie der Bewertung des statistischen Vorgehens sind Kapitel 2.4 zu entnehmen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben nicht adjustiert“ ist nicht vollständig nachvollziehbar. Im Studienprotokoll sowie im SAP werden keine Zensierungsregeln aufgeführt. Die Angaben zur Zensierung in Modul 4 erscheinen für die Erhebung des Endpunkts nicht zielführend und widersprüchlich, insbesondere hinsichtlich des Aspekts der Krankheitsprogression. Eine Zensierung bei Beginn einer neuen Antikrebstherapie entspricht zudem nicht dem Treatment-Policy-Schätzer.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Aus den oben beschriebenen Unklarheiten bezüglich der Zensierung können sich Einschränkungen der Validität ergeben.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie POD1UM-303 stellt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) den primären Endpunkt dar. PFS wird definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression gemäß „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST; Version 1.1), verifiziert durch ein „Blinded Independent Review Committee“ (BICR), oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Das BICR diene zur zentralen, unabhängigen radiologischen Beurteilung einer Krankheitsprogression. Das Datum des Todes wurde mittels Todesbescheinigung, Überlebenszeit-Follow-up und eCRF ermittelt. Das Ansprechen wurde bezugnehmend auf die Veränderungen in den Zielläsionen, Nicht-Zielläsionen sowie neu auftretenden Läsionen zum Zeitpunkt der Post-Baseline-Messung, hinsichtlich „komplettes Ansprechen“, „partielleres Ansprechen“, „stabile Erkrankung“, „Krankheitsprogression“ sowie „nicht bewertbar“ evaluiert.

Zensierungen in der PFS-Analyse erfolgten basierend auf den FDA-Empfehlungen:

- Fehlende Baseline-Erhebung (zum Datum der Randomisierung)
- Fehlende Folgeuntersuchung (zum Datum der Randomisierung)
- Keine Progression (zum Datum der letzten gültigen radiologischen Untersuchung)
- Studienabbruch aufgrund von undokumentierter Progression (zum Datum der letzten gültigen radiologischen Untersuchung)
- Studienabbruch aufgrund von Toxizität oder anderer Gründe
- Start einer neuen Krebstherapie (zum Datum der letzten gültigen radiologischen Untersuchung zum / vor dem Start der neuen Krebstherapie)

- Tod oder dokumentierte Progression nachdem 2 oder mehr aufeinanderfolgende geplante Tumoruntersuchungen versäumt wurden (zum Datum der letzten gültigen radiologischen Untersuchung vor den fehlenden Tumoruntersuchungen)

Nach Angaben in Modul 4 war die empfohlene Methode zur Messung und Bewertung der Tumorlast eine Computertomographie. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse, sollte über die gesamte Studiendauer eine konsistente Bildgebung mit identischer Technik, Kontrastmittelverwendung und idealerweise mit demselben Scangerät erfolgen. Bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression konnten die Patienten die Studienmedikation weiter erhalten, wenn diese als klinisch stabil eingestuft wurden.

Bildgebende Verfahren wurden in der randomisierten Behandlungsphase alle 8 Wochen (56 ± 7 Tage) bis zur Erhebung in Woche 56 durchgeführt. In der darauffolgenden Follow-up-Phase bzw. nach dem Treatment Switch erfolgt die Erhebung bis zur zweiten Krankheitsprogression, Rücknahme der Einverständniserklärung, Tod oder Mitteilung an den Studienstandort durch den Sponsor, je nachdem, was früher eintrat.

Bewertung

Die Operationalisierung von „PFS – erhoben durch ein BICR“ ist nachvollziehbar. Eine Zensurierung bei Beginn einer neuen Antikrebstherapie entspricht jedoch nicht dem Treatment-Policy-Ansatz.

Patientenrelevanz

PFS umfasst die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression oder bis zum Tod, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache, und stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Das Ereignis „Tod“ ist ein patientenrelevanter Teilaspekt, der bereits im Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet wird; der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als patientenrelevant erachtet (siehe Kapitel 2.3.1). Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte gemäß RECIST anhand bildgebender Verfahren. Eine für den Patienten spürbare Symptomatik wird in der Operationalisierung des Teilaspekts der Krankheitsprogression nicht berücksichtigt, da ausschließlich die radiologische Progression erfasst wird. Die Komponente „Krankheitsprogression“ wird daher nicht als unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und daher wird das PFS insgesamt nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine Endpunkte berücksichtigt, die der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zugeordnet werden (siehe Tabelle 5).

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, im Rahmen des Sicherheits-Follow-up, erfasst. Nach Angaben in Modul 4 erfolgte die Überwachung von UE unabhängig davon, ob eine neue Krebstherapie begonnen wurde. Zudem sollte die Erfassung

(Sicherheits-Follow-up) vor Beginn einer neuen Antikrebstherapie erfolgen, insofern ein Therapiewechsel vor Ablauf der 28 Tage geplant war. Zwar wurden UE ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfasst, für die Auswertung wurden allerdings nach Angaben im SAP ausschließlich „Treatment-Emergent Adverse Events“ (TEAE) berücksichtigt, definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse (Erkrankung, Symptom oder abnormaler Laborbefund), die zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation im Zusammenhang standen.

Dabei war es nicht relevant, ob das Ereignis als arzneimittelbedingt angesehen wird. Es zählte jedes UE, das erstmalig auftrat oder sich nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterte. Nach Angaben in Modul 4 zählten neue oder verschlimmerte Symptome, Diagnosen oder klinisch relevante Befunde, insofern diese nicht durch die bestehende Grunderkrankung erklärbar waren.

Es wurden keine UE in die Analysen (TEAE) der randomisierten Behandlungsphase einbezogen, die nach dem Start einer neuen Krebstherapie auftraten. Dies galt auch für die erhaltene Studienmedikation im Rahmen des Treatment Switch (Retifanlimab-Monotherapie). Immunvermittelte UE wurden bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben, unabhängig von der Fortsetzung einer Chemotherapie während der Induktionszyklen oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das

- tödlich war;
- lebensbedrohlich war;
- eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung dieser erforderlich machte;
- zu einer dauerhaften oder erheblichen Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führte;
- eine angeborene Anomalie / einen Geburtsfehler darstellte.

UE wurden gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA) nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert; laut CSR wurde die Version 26.1 genutzt. Der Schweregrad von UE wurde mittels „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0 klassifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung von UE und SUE ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Nutzung von TEAE kann als sachgerecht bewertet werden. Nach Angaben in Modul 4 zählten neue oder verschlimmerte Symptome, Diagnosen oder klinisch relevante Befunde als UE, sofern diese nicht durch die Grunderkrankung erklärbar waren. UE, die mit einer Progression der Erkrankung in Verbindung standen (Zunahme des Schweregrads der untersuchten Krankheit und/oder Zunahme der Krankheitssymptome), sollten nicht als UE gewertet werden. Da keine Auflistung typischer Progressionssymptome (z. B. anhand von Preferred Terms) vorliegt, ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte bzw. nach welchen Kriterien UE der Grunderkrankung zugeordnet wurden und damit nicht in die Erfassung bzw. Auswertung eingingen.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird als valide eingeschätzt.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie POD1UM-303

Studienvisite Endpunkt	Screening (28 Tage)	Randomisierte Behandlungsphase			Follow-up-Phase		
		Induktions- phase ¹⁾ (Zyklus 1–6)	Post-Induktions- phase ²⁾ (Zyklus 7–13)	EOT ³⁾	Sicherheits- Follow-up (28 Tage)	Krankheits- Follow- up ⁴⁾	Überlebens- Follow-up ⁵⁾
Gesamt- überleben		x					
Progressions- freies Überleben ⁶⁾	x	x ⁷⁾				x ⁸⁾	
Unerwünschte Ereignisse	x	x ⁹⁾		x	x ¹⁰⁾	x ¹¹⁾	

¹⁾ In der Induktionsphase erfolgt eine Behandlung mit Retifanlimab bzw. Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel).

²⁾ In der Post-Induktionsphase erfolgt eine Behandlung mit Retifanlimab bzw. Placebo (Monotherapie).

³⁾ Die EOT-Erhebung erfolgte, sobald eine Patientin oder ein Patient die Studienbehandlung abgebrochen oder abgeschlossen hat. Es war eine Kombination mit dem 28-Tages-Follow-up-Besuch möglich, wenn die EOT-Visite ≥ 21 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfolgte.

⁴⁾ Das Krankheits-Follow-up im Anschluss an die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur zweiten Krankheitsprogression.

⁵⁾ Das Überlebens-Follow-up schließt Patientinnen und Patienten nach der zweiten Krankheitsprogression ein. Während des Überlebens-Follow-up sollten die Patienten per Telefon, E-Mail oder im Rahmen eines Besuchs mindestens alle 12 Wochen kontaktiert werden.

⁶⁾ Der Endpunkt wird im Anhang dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie POD1UM-303 handelt.

⁷⁾ Die Bildgebung sollte während der randomisierten Behandlungsphase bzw. während der Gabe der Studienmedikation alle 8 Wochen (56 ± 7 Tage) erfolgen.

⁸⁾ Während des Krankheits-Follow-up erfolgte die Bildgebung alle 8 Wochen (56 ± 7 Tage). Mit Inkrafttreten von Amendment 3 konnten die bildgebenden Untersuchungen während des Krankheits-Follow-up in den Abständen durchgeführt werden, die der üblichen Praxis der jeweiligen Einrichtung entsprachen (mindestens jedoch alle 6 Monate).

⁹⁾ Während der Induktionsphase erfolgte die Erfassung der UE an Tag 1 des jeweiligen Zyklus sowie zusätzlich an Tag 8 (± 1 Tag) und 15 (± 1 Tag) innerhalb eines jeden Zyklus der Induktionsphase, in dem eine Chemotherapie verabreicht wurde. Im Rahmen der Post-Induktionsphase erfolgte die Erfassung an Tag 1 (± 3 Tage) von jedem weiteren Zyklus.

¹⁰⁾ Falls eine neue Krebstherapie (inkl. Treatment Switch) vor dem Ende des Sicherheits-Follow-up terminiert wurde, soll die Visite zum Sicherheits-Follow-up vor dem Einleiten der Folgetherapie erfolgen.

¹¹⁾ Die Erfassung von immunbezogenen UE erfolgte bis 90 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation, unabhängig von der Fortsetzung der Chemotherapie oder dem Start einer neuen Krebstherapie.

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Grundlage der Auswertung der Studie POD1UM-303 ist SAP-Amendment 1 vom 08.11.2023. Zu diesem Zeitpunkt war Amendment 2 zum Studienprotokoll vom 25.05.2022 gültig. In der Studie POD1UM-303 wurde eine einseitige Teststrategie, mit 0,025 als relevantem Signifikanzniveau, verwendet.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Personen nach zugewiesener Behandlung (Placebo oder Retifanlimab) unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhalten haben oder nicht; das FAS entspricht somit dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen erfolgte basierend auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung, unabhängig von der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.

Darüber hinaus wurde eine Crossover-Population (Crossover Analysis Set (CAS); N = 77) gebildet. In diese wurden ausschließlich Personen eingeschlossen, die ursprünglich zur Placebogruppe randomisiert wurden, mindestens eine Placebo-Dosis erhalten haben und nach einem Treatment Switch mindestens eine Dosis Retifanlimab (Monotherapie) erhalten haben. Auswertungen basierend auf dem CAS sind aufgrund der Selektion und des fehlenden Komparators im Gegensatz zum FAS nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Datenschnitte

Die Studie ist abgeschlossen (Datum: 26.09.2025). Der pU reicht mit Modul 4 Daten zu drei unterschiedlichen Datenschnitten ein:

- Primärer Datenschnitt (15.04.2024): Dieser diente zur Analyse des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“. Aus den Angaben aus Modul 4 sowie dem SAP lässt sich schlussfolgern, dass der Zeitpunkt der PFS-Analyse durch das Erreichen von ca. 207 PFS-Ereignissen bestimmt wurde. Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden 202 PFS-Ereignisse im FAS beobachtet. Mit der Durchführung der PFS-Analyse erfolgte die Entblindung.
- Finaler Datenschnitt (01.08.2025): Es handelte sich um einen präspezifizierten ereignis-gesteuerten Datenschnitt nach mindestens 165 beobachteten Todesfällen oder später. Der finale Datenschnitt diente primär der finalen Analyse des Gesamtüberlebens. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts wurden 172 Todesfälle im FAS beobachtet. Keine Person erhielt zu diesem Zeitpunkt noch die randomisierte Behandlung. Es waren noch 4 Personen der Crossover-Population unter Behandlung mit Retifanlimab (Monotherapie).
- Safety-Datenschnitt (26.09.2025): Dieser stellte den letzten globalen Datenschnitt zur Erhebung der Sicherheit in der „Crossover-Phase“ der Studie nach „Last Patient Last Visit“ am entsprechenden Tag dar. Der Datenschnitt erfolgte in einem kurzen Abstand zum finalen Datenschnitt. Mit Protokollamendment 2 vom 25.05.2022 änderte der pU die Spezifizierung des Studienendes. Dieses sollte auf dem Datum der letzten Visite der letzten Person in der Studie basieren. Daher wird der Datenschnitt nicht als ergebnisgesteuert angesehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 01.08.2025 herangezogen. Für den finalen Datenschnitt liegen für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigen Endpunkte Auswertungen vor. Supportiv erfolgt die Darstellung des Safety-Datenschnitts vom 26.09.2025 für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, basierend auf der ITT-Auswertung des FAS. Diese Analyse kann allerdings nicht als präspezifiziert angesehen werden und wurde nur für das in Deutschland eingereichte Dossier durchgeführt. Analysen zu Sicherheitsdaten (inkl. Effektschätzern) reichte der pU für diesen Datenschnitt nicht mit Modul 4 ein.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Nach Angaben im SAP plante der pU Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, basierend auf den folgenden Baseline-Charakteristika: Geschlecht, Alter, ethnischer Hintergrund, Ethnizität, HIV-Status, Lebermetastasierung, PD-L1-Expressionsstatus, Ausmaß der Erkrankung, geographische Region und HPV-Status. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn zumindest 5 Personen in jeder Subgruppe vorhanden waren. Mit Modul 4 wurden nur Subgruppenauswertungen für den PD-L1-Expressionsstatus eingereicht. Für andere Subgruppen legte der pU in Modul 4 keine Daten hinsichtlich der Effektschätzer sowie zu Interaktionstermen vor. Weitere Subgruppenanalysen über den PD-L1-Expressionsstatus hinaus sind den Studienunterlagen zu entnehmen, allerdings liegen hierfür die zugehörigen Interaktionstests nicht vor.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde zum primären, finalen und Safety-Datenschnitt (post hoc) ausgewertet. Vor dem in der Nutzenbewertung verwendeten finalen Datenschnitt erfolgte bereits mit dem primären Datenschnitt die Entblindung zum Zeitpunkt der PFS-Analyse.

Zum Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen dem Retifanlimab- und dem Placebo-Arm wurde ein stratifizierter, einseitiger Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ durchgeführt. Das Vorgehen war vergleichbar zur primären PFS-Analyse mit einer Stratifizierung nach PD-L1-Expressionsstatus, Region und Ausmaß der Erkrankung (lokal rezidiert vs. metastasiert). Als Effektschätzer wurde ein Hazard Ratio (HR) mittels eines stratifizierten Cox-Modells mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet, welches sich grundsätzlich zur Analyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ eignet. Nach Angaben im SAP wurden für das Cox-Modell die gleichen Stratifikationsfaktoren wie beim Log-Rank-Test genutzt.

Nach Angaben in Modul 4 erfolgte eine Zensierung bei Patientinnen und Patienten, bei welchen weder ein Todesfall noch eine Krankheitsprogression beobachtet wurde. Dies erfolgte zum Zeitpunkt der letzten geeigneten Tumoruntersuchung vor dem Datenschnitt oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie. Die Zensierung der Patientinnen und Patienten, welche eine neue Antitumorthherapie begannen, entspricht nicht dem Treatment-Policy-Ansatz. Die Zensierungsangaben konnten zudem nicht mit dem SAP, dem Studienprotokoll oder dem Studienbericht verifiziert werden, da Zensierungsregeln zum Gesamtüberleben in Studienprotokoll und SAP nicht aufgeführt sind. Insbesondere bleibt unklar, weshalb der Aspekt der Krankheitsprogression bei den Analysen zum Gesamtüberleben einbezogen wurde.

In Modul 4 reicht der pU drei verschiedene Auswertungen zum Gesamtüberleben ein:

- Gesamtüberleben nicht adjustiert
- Gesamtüberleben adjustiert für Treatment Switch nach RPSFT-Methode
- Gesamtüberleben adjustiert für Treatment Switch nach IPCW-Methode

Die Operationalisierungen, welche auf einer Adjustierung für den Treatment Switch basieren, werden mit dem nachfolgenden Abschnitt bewertet.

Adjustierung für Treatment Switch

Der pU reicht im Rahmen des Endpunkts „Gesamtüberleben“ Auswertungen zur Adjustierung für den Treatment Switch ein. Die Adjustierungsmethoden waren nicht in Studienprotokoll und SAP prädefiniert und wurden post hoc durchgeführt. Neben Modul 4 sind diese auch dem CSR zu entnehmen.

Per Studiendesign war es den Patientinnen und Patienten möglich nach Krankheitsprogression aus dem Placebo-Arm in den Retifanlimab-Arm zu wechseln (vgl. Kriterien in Tabelle 4). Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts erhielten 69 Personen (44,8 %) aus dem Placebo-Arm die Retifanlimab-Monotherapie, zum finalen Datenschnitt waren es 77 (50,0 %).

Die Adjustierung diente der Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die nach einer Krankheitsprogression aus dem Placebo-Arm zur Retifanlimab-Monotherapie wechselten. Damit sollte für eine mögliche Unterschätzung des Therapieeffekts von Retifanlimab korrigiert werden. Hierzu wurden zwei verschiedene methodische Ansätze als Sensitivitätsanalyse genutzt: „Rank Preserving Structural Failure Time“ (RPSFT) und „Inverse Probability of Censoring Weighting“ (IPCW). Im Rahmen der Zulassung wurden die Analysen als explorativ angesehen und supportiv herangezogen, aufgrund von Unsicherheiten in der Ergebnissicherheit durch die methodischen Annahmen, die mit diesen Modellen assoziiert sind (vgl. [1]).

Das **RPSFT-Modell** ist ein statistisches Verfahren zur Schätzung von potentiellen Therapieeffekten (hier: Gesamtüberleben), unter der Annahme, dass entgegen dem tatsächlichen Studienablauf kein Behandlungswechsel erfolgt wäre [10, 11]. Die Schätzung des Therapieeffekts basierend auf dem RPSFT-Modell stellt eine hypothetische Schätzung dar. Eine zentrale Annahme des RPSFT-Modells stellt der „Common-Treatment-Effekt“ dar. Dieser kann anhand empirischer Daten nicht verifiziert werden. Der Common-Treatment-Effekt besagt, dass der Behandlungseffekt unabhängig vom Zeitpunkt des Starts der Therapie ist [9].

Beim vorliegenden Anwendungsgebiet des lokal rezidivierenden oder metastasierten SCAC handelt es sich um eine progredient verlaufende, onkologische Erkrankung. Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm konnten nach einer bestätigten Krankheitsprogression zur Retifanlimab-Monotherapie wechseln. Damit befinden sich diese Personen zum Zeitpunkt des Treatment Switch in einem späteren Krankheitsstadium als Personen, die unmittelbar nach der Randomisierung u. a. mit Retifanlimab im Rahmen der systemischen Erstlinientherapie bis zum Krankheitsprogress behandelt wurden. Zudem wird in der Erstlinientherapie Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel verabreicht, während nach dem Treatment Switch im Kontrollarm eine Retifanlimab-Monotherapie verabreicht wird. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Behandlungseffekt der Kombinationstherapie dem der Monotherapie entspricht. Aufgrund dessen ist die Erfüllung der Annahme, dass der Effekt der Therapie unabhängig vom Zeitpunkt der Erkrankung ist, im vorliegenden Anwendungsgebiet als kritisch anzusehen. Darüber hinaus fehlen weitere Daten zur Einschätzung der Angemessenheit des Vorgehens. Hierzu zählen u. a. Daten zu den Überlebenszeiten der Placebogruppe nach Treatment Switch auf Retifanlimab sowie Charakteristika dieser Subpopulation (z. B. ECOG-Performance-Status). Durch den pU werden keine weiteren Angaben zur Diskussion des Common-Treatment-Effekts im Rahmen des Modul 4 gemacht. Darüber hinaus wird die Herleitung des Accelerated-Failure-Time-Faktors ψ in der Analyse nicht beschrieben.

Bei der **IPCW-Methode** erfolgt eine Zensurierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels, was aufgrund von informativer Zensurierung zunächst zu einer Verzerrung der Überlebenszeit bzw. der Effektschätzer führt. Ereignisse nach dem Behandlungswechsel werden aufgrund der Zensurierung nicht berücksichtigt. Gemäß der individuellen Prognose werden Personen, die nicht zensiert wurden, gewichtet und bilden eine Pseudopopulation, um für die genannte Verzerrung und den Informationsverlust zu korrigieren. Ein hohes Gewicht erhalten verbleibende Personen in der Kontrollgruppe mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zensiert zu werden. Gewichtete Personen bilden somit eine Pseudopopulation, die im Kontrollarm für die informative Zensurierung adjustieren soll [9, 10].

Der IPCW-Methode liegt die Annahme „No Unmeasured Confounders“ zugrunde. Folglich müssen alle Confounder, mit einem Einfluss auf die Zensurierung sowie auf das Gesamtüberleben, bei der

Schätzung der Gewichte angemessen berücksichtigt werden. Dies schließt zeitabhängige sowie zu Studienbeginn erhobene Charakteristika ein. Eine Verzerrung der adjustierten Effektschätzer ist möglich, wenn nicht alle relevanten Confounder berücksichtigt werden. Diese Annahme kann anhand der beobachteten Daten nicht überprüft werden. Ferner liegt keine Begründung für die Auswahl der Confounder (Baseline-Kovariaten: Stratifizierungsfaktoren, Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, Tumorausdehnung; zeitvariable Kovariaten: Verlauf des ECOG-Performance-Status, prozentuale Veränderung der Tumorausdehnung, Indikatoren für Krankheitsprogression, neue Läsionen, SUE) vor. Ein systematisches Vorgehen bei der Auswahl der Confounder ist nicht erkennbar.

Der pU beschreibt in Modul 4, dass für das Modell mittels IPCW-Methode stabilisierte Gewichte herangezogen werden. Durch stabilisierte Gewichte wird die Spannweite von potentiell extremen Gewichten verringert. Dies kann die Präzision des Schätzers erhöhen und die Breite des Konfidenzintervalls verringern, jedoch kann ebenfalls das Bias-Potential für den Effektschätzer erhöht werden. Für das vorliegende Modell wurden außerdem Gewichte bei einem Maximalwert von 10 getrimmt. Die Verwendung einer Trimming-Strategie führt ebenfalls zu einer weiteren Reduktion der Varianz und kann zugleich das Bias-Potential des Effektschätzers erhöhen. Außerdem werden durch den Ansatz Personen aus der Analyse ausgeschlossen und es ist unklar, wie viele davon betroffen sind. Die Verwendung von stabilisierten Gewichten sowie einer Trimming-Strategie zum Ausschließen von extremen Gewichten deuten auf eine Verletzung der Positivitätsannahme hin. Eine Verletzung der Positivität deutet darauf hin, dass es im Verlauf der Studie in Abhängigkeit der Prädiktoren keine oder nur wenige vergleichbare Patienten im Kontrollarm gab, die nicht gewechselt sind. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass der dargestellte Effektschätzer nicht mehr auf die ursprüngliche Zielpopulation übertragbar sein könnte.

Insgesamt fehlen wesentliche Informationen zur Durchführung der post hoc erfolgten IPCW-Analyse, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Neben den bereits genannten Limitationen ist unklar, inwiefern robuste Varianzschätzer verwendet wurden, die in diesem Fall notwendig sind. Eine Darstellung der verwendeten (stabilisierten) Gewichte konnte nicht identifiziert werden. Sensitivitätsanalysen für die IPCW-Analyse wurden nicht vorgelegt.

Zusammenfassend handelt es sich bei dem vom pU gewählten Vorgehen (RPFST und IPCW) nicht um statistische Methoden, die mit ausreichender Sicherheit die Bewertung eines Therapieeffekts hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ in Studien mit einem Behandlungswechsel (Treatment Switch) ermöglichen. Ferner wurden die Methoden nicht ausreichend durch den pU dokumentiert und die entsprechenden Modellannahmen unzureichend diskutiert. Daher werden diese Auswertungen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Sicherheit

Es erfolgte ein Gruppenvergleich der UE zwischen Interventions- und Kontrollarm mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die entsprechenden Stratifikationsfaktoren wurden nicht in Modul 4 sowie in den Post-hoc-Auswertungen zum finalen Datenschnitt beschrieben. Unklar bleibt daher, ob die gleichen Randomisierungsstrata wie für die OS- und PFS-Analyse genutzt wurden. Post hoc erfolgte zusätzlich die Berechnung von Effektschätzern (Relatives Risiko (RR)). Ereigniszeitanalysen legt der pU nicht vor.

Limitierend ist anzumerken, dass keine Angaben zu den Beobachtungszeiten im Interventions- bzw. Placebo-Arm vorliegen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine Angaben zu den mittleren bzw. medianen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen gemacht. Aufgrund der vergleichbaren medianen Behandlungsdauer von 7,4 bzw. 6,8 Monaten wird die Annahme getroffen, dass sich die Beobachtungszeiten zur Sicherheit nicht maßgeblich voneinander unterscheiden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie POD1UM-303

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
POD1UM-303	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾	Niedrig

¹⁾ Die Studie war grundsätzlich bis zum Treatment Switch (nur im Placebo+Chemotherapie-Arm vorgesehen) doppelt verblindet. Es erfolgte eine Entblindung zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (15.04.2024) zur primären Auswertung des PFS. Dies betrifft überwiegend die Erhebungen zum 28-Tage-Sicherheits-Follow-up. Zum Zeitpunkt der Entblindung waren noch jeweils 8 Personen unter randomisierter Behandlung (insgesamt 5,2 %). Es ist unklar, wie viele Personen noch im Sicherheits-Follow-up waren. Es bleibt unklar, in welchem Umfang (bzw. auf welchen Ebenen) die Entblindung nach der PFS-Analyse erfolgte. Dies könnte ggf. die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation für die wenigen Personen unter Behandlung beeinflusst haben sowie ggf. Entscheidungen hinsichtlich möglicher Folgetherapien.

²⁾ Zum primären Datenschnitt vom 15.04.2024 erhielten 69 Personen (44,8 %) aus dem Placebo-Arm eine Retifanlimab-Monotherapie infolge des Treatment Switch. Zum finalen Datenschnitt vom 01.08.2025 waren es 77 Personen (50 %). Dies geht mit einer Verzerrung einher, ob in Richtung eines Nulleffekts, d. h. einer möglichen Unterschätzung des Interventionseffekts (positiv oder negativ), ist je nach Endpunktkontext zu bewerten. Darüber hinaus ist aufgrund der hohen Anzahl an Behandlungswechslern von Placebo zu Retifanlimab der Treatment-Policy-Ansatz hier nicht erfüllt. Eine mögliche Verzerrung, bedingt durch Treatment Switch und Entblindung, wird auf Endpunktebene berücksichtigt.

Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie POD1UM-303

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾³⁾⁴⁾	Hoch
Sicherheit					
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	Ja	Ja	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	Ja	Ja	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch
Abbruch wegen UE (Gesamtrate)	Unklar ⁶⁾	Ja	Nein	Nein	Unklar ⁷⁾
UE, jeglichen Schweregrads (SOC/PT)	Unklar ⁸⁾	Ja	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch

¹⁾ Es erfolgte eine Entblindung zum primären Datenschnitt (15.04.2026) sowie bei Krankheitsprogression. Aus der nachfolgend fehlenden Verblindung ergibt sich kein hohes Verzerrungspotential, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

²⁾ Zum primären Datenschnitt vom 15.04.2024 erhielten 69 Personen (44,8 %) aus dem Placebo-Arm eine Retifanlimab-Monotherapie im Rahmen eines Treatment Switch. Zum finalen Datenschnitt vom 01.08.2025 waren es 77 Personen (50 %). Diese Personen gehen nach dem ITT-Prinzip in die Auswertung zum Gesamtüberleben ein. Die angewandten Methoden zur Adjustierung werden als nicht adäquat eingeschätzt. Durch den Treatment Switch ist von einer Verzerrung in Richtung eines Nulleffekts auszugehen, d. h. einer möglichen Unterschätzung des Interventionseffekts.

³⁾ Es erfolgten keine differenzierten Angaben zu den Zensierungsgründen.

⁴⁾ Der Anteil an Personen mit einer Folgetherapie war im Interventionsarm > 10 % größer als im Kontrollarm. Die Retifanlimab-Monotherapie wurde allerdings nicht als Folgetherapie im Kontrollarm aufgeführt und für die Angaben zur Folgetherapie im Kontrollarm bleibt unklar, auf welche Population sich diese beziehen und ob weitere Folgetherapien nach Retifanlimab-Monotherapie einbezogen wurden.

⁵⁾ Das Ende der Behandlungsphase bei einem Progress und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung durch informative Zensierung führen. Es liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern von UE vor.

⁶⁾ Es fand eine Entblindung zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts statt. Zum Zeitpunkt der Entblindung befanden sich je 8 Personen unter Behandlung. Die Entblindung könnte einen möglichen Einfluss auf die Entscheidung für einen Therapieabbruch für diese Personen gehabt haben.

⁷⁾ Aufgrund konkurrierender Ereignisse (insbesondere Progressionsereignisse), die vor einem potentiellen Therapieabbruch aufgrund von UE auftreten konnten, ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.

⁸⁾ Es fand eine Entblindung zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts statt. Zum Zeitpunkt der Entblindung befanden sich je 8 Personen unter Behandlung. Es ist unklar, inwieweit sich durch spät auftretende Ereignisse ein Verzerrungspotential für einzelne SOC/PT jeglichen Schweregrads ergibt.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der randomisierten Behandlungsphase der Studie POD1UM-303 zum finalen Datenschnitt vom 01.08.2025 (basierend auf dem CSR-Addendum 2 vom 13.11.2025) dargestellt. Ergänzend werden Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum Safety-Datenschnitt herangezogen.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Es wurden insgesamt 376 Personen gescreent, von welchen 308 in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden: 154 im Retifanlimab-Arm und 154 im Placebo+Chemotherapie-Arm. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6,8 bzw. 7,4 Monate. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts erhielten 77 Personen (50 %), die ursprünglich in den Placebo-Arm randomisiert wurden, eine Retifanlimab-Monotherapie (Treatment Switch). Weitere Informationen sind Tabelle 9 zu entnehmen. Zudem wird die Exposition mit der Chemotherapie im Rahmen der Induktionstherapie im Anhang dargestellt (Tabelle 18).

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie POD1UM-303 (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

Studie POD1UM-303 Allgemeine Angaben¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
FAS ²⁾ , n (%)	154 (100)	154 (100)
Sicherheitspopulation ³⁾ , n (%)	154 (100)	152 (98,7)
Personen, die die randomisierte Behandlung abgeschlossen haben ⁴⁾ , n (%)	49 (31,8)	28 (18,2)
Personen, die noch in der Studie sind (inkl. Überlebenszeit-Follow-up), n (%)	28 (18,2)	32 (20,8)
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 beendet haben, n (%)	91 (59,1)	103 (66,9)
Aufgrund von:		
Tod	78 (50,6)	94 (61,0)
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)
Sonstige	2 (1,3)	1 (0,6)
Personen, die einen Treatment Switch ⁵⁾ auf Retifanlimab-Monotherapie hatten, n (%)	-	77 (50,0)

Studie POD1UM-303 Allgemeine Angaben¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
Exposition mit der Studienmedikation: Retifanlimab/Placebo⁶⁾		
Mediane Behandlungsdauer ⁷⁾ Monate (min; max)	7,41 (0,03;14,6)	6,80 (0,03; 13,7)
Behandlungsdauer, n (%)		
Personen, mit einer Behandlungsdauer ≤ 3 Monate	25 (16,2)	39 (25,7)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 3 Monate	129 (83,3)	113 (74,3)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 6 Monate	98 (63,6)	88 (57,9)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 9 Monate	67 (43,5)	54 (35,5)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 12 Monate ⁸⁾	13 (8,4)	6 (3,9)
Patientenjahre (Gesamt)	96,9	86,0
Anzahl Behandlungszyklen ⁹⁾ , Median (min; max)	9 (1; 13)	8 (1; 13)
Mediane Beobachtungsdauer ¹⁰⁾ (min; max)	26,3 (0,6; 52,7)	20,6 (0,0; 56,5)

¹⁾ Im Dossier (Modul 4) werden die Daten für den primären Datenschnitt (15.04.2024) dargestellt. Die Daten für den finalen Datenschnitt wurden dem CSR vom 13.11.2025 entnommen.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

³⁾ Die Sicherheitspopulation umfasst Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

⁴⁾ Abschluss der 1-jährigen Behandlungsperiode (13 Zyklen).

⁵⁾ 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.

⁶⁾ Die Daten zur Exposition mit der Studienmedikation wurden dem CSR vom 13.11.2025 (finaler Datenschnitt) entnommen. Die Daten basieren auf der Sicherheitspopulation der Studie POD1UM-303. Die prozentualen Angaben beziehen sich daher auf 154 Personen im Interventionsarm bzw. 152 Personen im Kontrollarm.

⁷⁾ Behandlungsdauer in Tagen = Datum der letzten Dosis der Studienmedikation – Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1.

⁸⁾ Nach Angaben im Studienprotokoll wurde die maximale Therapiedauer mit 1 Jahr definiert. Allerdings war es möglich, dass die tatsächliche Behandlungsdauer aufgrund von Verzögerungen durch UE, geplante operative Eingriffe sowie anderweitige klinische Entscheidungen geringfügig länger andauerte.

⁹⁾ Im Rahmen der Studie POD1UM-303 war eine Behandlung mit bis zu 13 Zyklen (1 Jahr) vorgesehen. Diese Angabe bezieht sich auf die randomisierte Behandlungsphase.

¹⁰⁾ Die mediane Beobachtungsdauer bezieht sich auf den Endpunkt „Gesamtüberleben“.

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

Demographische und krankheitsspezifische Charakteristika
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie POD1UM-303

Studie POD1UM-303 Charakterisierung der Studienpopulation	Retifanlimab + Chemotherapie (N = 154)	Placebo + Chemotherapie (N = 154)
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	61,6 (9,81) 62 (29; 86)	61,1 (10,5) 61 (35; 84)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> < 65 ≥ 65 ≥ 75	96 (62,3) 58 (37,7) 14 (9,1)	100 (64,9) 54 (35,1) 17 (11,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	50 (32,5) 104 (67,5)	36 (23,4) 118 (76,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz/afroamerikanisch asiatisch verschiedene sonstige nicht berichtet fehlend	132 (85,7) 3 (1,9) 10 (6,5) 1 (0,6) 3 (1,9) 5 (3,2) 0 (0)	137 (89,0) 2 (1,3) 8 (5,2) 0 (0) 2 (1,3) 3 (1,9) 2 (1,3)
<i>Ethnizität, n (%)</i> hispanisch oder Latino nicht hispanisch oder Latino nicht berichtet unbekannt fehlend	13 (8,4) 129 (83,3) 1 (0,6) 20 (6,5) 3 (0,6)	8 (5,2) 132 (85,7) 1 (0,6) 11 (7,1) 2 (1,3)
<i>Region¹⁾, n (%)</i> Australien, Europa ²⁾ , Nordamerika, Vereinigtes Königreich Rest der Welt ³⁾	146 (94,8) 8 (5,2)	146 (94,8) 8 (5,2)
<i>BMI⁴⁾</i> N MW (SD) Median (min; max)	154 24,6 (5,59) 23,7 (14,7; 42,8)	154 24,6 (5,18) 23,8 (12; 49,5)
Vortherapien		
<i>Vortherapie⁵⁾ zu Studienbeginn, n (%)</i> ja nein fehlend	95 (61,7) 58 (37,7) 1 (0,6)	99 (64,3) 55 (35,7) 0 (0)
<i>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</i> ja nein fehlend	104 (67,5) 49 (31,8) 1 (0,6)	113 (73,4) 41 (26,6) 0 (0)
<i>Vorherige Operation, n (%)</i> ja nein fehlend	56 (36,4) 97 (63) 1 (0,6)	51 (33,1) 103 (66,9) 0 (0)

Studie POD1UM-303 Charakterisierung der Studienpopulation	Retifanlimab + Chemotherapie (N = 154)	Placebo + Chemotherapie (N = 154)
Krankheitsmerkmale		
<i>Krankheitsdauer in Tagen (seit initialer SCAC-Diagnose)</i>		
N	153	154
MW (SD)	616 (869,5)	616,8 (721,5)
Median (min; max)	349 (22; 6.194)	389 (24; 4.229)
<i>Metastasierungsstatus zu Baseline, n (%)</i>		
M0	26 (16,9)	27 (17,5)
M1	127 (82,5)	127 (82,5)
fehlend	1 (0,6)	0 (0)
<i>PD-L1-Expressionsstatus¹, zentral, n (%)</i>		
< 1 %	11 (7,1)	7 (4,5)
≥ 1 %	140 (90,9)	140 (90,9)
fehlend	3 (1,9)	7 (4,5)
<i>Tumorstadium, n (%)</i>		
TX	66 (42,9)	50 (32,5)
T0	14 (9,1)	18 (11,7)
Tis	0 (0)	0 (0)
T1	3 (1,9)	7 (4,5)
T2	20 (13,0)	20 (13,0)
T3	21 (13,6)	18 (11,7)
T4	27 (17,5)	41 (26,6)
fehlend	3 (1,9)	0 (0)
<i>Lymphknotenstatus, n (%)</i>		
NX	32 (20,8)	40 (26,0)
N0	31 (20,1)	41 (26,6)
N1	32 (20,8)	20 (13,0)
N1A	19 (12,3)	18 (11,7)
N1B	4 (2,6)	8 (5,2)
N1C	33 (21,4)	26 (16,9)
fehlend	3 (1,9)	1 (0,6)
<i>HPV-Status (lokal bestimmt), n (%)</i>		
positiv	29 (18,8)	28 (18,2)
negativ	3 (1,9)	4 (2,6)
unbekannt	0 (0)	2 (1,3)
fehlend	122 (79,2)	120 (77,9)
<i>P16/INK4A-Status (lokal), n (%)</i>		
positiv	61 (39,6)	56 (36,4)
negativ	5 (3,2)	3 (1,9)
unbekannt	2 (1,3)	1 (0,6)
fehlend	86 (55,8)	94 (61,0)
<i>P16-Status (zentral bestimmt), n (%)</i>		
positiv	76 (49,4)	74 (48,1)
negativ	16 (10,4)	15 (9,7)
unbekannt oder fehlend	10 (6,5)	8 (5,2)

Studie POD1UM-303 Charakterisierung der Studienpopulation	Retifanlimab + Chemotherapie (N = 154)	Placebo + Chemotherapie (N = 154)
<i>Mikrosatelliteninstabilitäts-Status lokal, n (%)</i>		
positiv	2 (1,3)	1 (0,6)
negativ (mikrosatellitenstabil)	4 (2,6)	3 (1,9)
unbekannt	148 (96,1)	150 (97,4)
<i>ECOG-Performance-Status⁶⁾, n (%)</i>		
0	82 (53,2)	86 (55,8)
1	71 (46,1)	68 (44,2)
fehlend	1 (0,6)	0 (0)
<i>HIV-Status, n (%)</i>		
positiv	6 (3,9)	5 (3,2)
negativ oder unbekannt ⁷⁾	148 (96,1)	149 (96,8)
<i>Symptome von Hirnmetastasen, n (%)</i>		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	153 (99,4)	154 (100)
fehlend	1 (0,6)	0 (0)
<i>Lebermetastasen vorhanden, n (%)</i>		
ja	55 (35,7)	56 (36,4)
nein	98 (63,6)	98 (63,4)
<i>Ausmaß der Erkrankung gemäß IRT-System¹⁾⁸⁾, n (%)</i>		
lokal rezidiert	28 (18,2)	27 (17,5)
metastasiert	126 (81,8)	127 (82,5)
<i>Aktuelle Lokalisation der Erkrankung, n (%)</i>		
Nebennieren	3 (1,9)	1 (0,6)
Anus/Analkanal	71 (46,1)	73 (47,4)
Knochen	8 (5,2)	19 (12,3)
Zervix/Gebärmutterhals	1 (0,6)	0 (0)
Kopf-Hals-Bereich	1 (0,6)	1 (0,6)
Niere	1 (0,6)	1 (0,6)
Leber	55 (35,7)	55 (35,8)
Lunge	44 (28,6)	42 (27,3)
Lymphknoten	98 (63,6)	86 (55,8)
Omentum/Peritoneum	7 (4,5)	6 (3,9)
Bauchspeicheldrüse	0 (0)	1 (0,6)
Becken	18 (11,7)	19 (12,3)
Pleuraerguss	1 (0,6)	1 (0,6)
Rektum	16 (10,4)	20 (13,0)
Haut / Subkutanes Gewebe	2 (1,3)	3 (1,9)
Dünndarm	1 (0,6)	0 (0)
Weichteilgewebe	5 (3,2)	6 (3,9)
Milz	2 (1,3)	0 (0)
Gebärmutter	1 (0,6)	2 (1,3)
Vagina	8 (5,2)	13 (8,4)
Sonstige	14 (9,1)	17 (11,0)
<i>Gesundheitszustand zu Baseline (EQ-5D-VAS)</i>		
N (%)	126 (81,8)	124 (80,5)
MW (SD)	67,8 (21,9)	69,2 (25,2)
Median (min; max)	70,0 (7; 100)	75,5 (0; 100)

- ¹⁾ Es handelt sich um einen Stratifikationsfaktor der Studie POD1UM-303.
²⁾ 2 Personen (1,3 %) aus dem Placebo-Arm sowie 3 (1,9 %) aus dem Retifanlimab-Arm stammten aus Deutschland.
³⁾ Alle Personen stammten aus Japan.
⁴⁾ Der BMI wurde wie folgt berechnet: $BMI (kg/m^2) = \text{Körpergewicht (in kg)} / [\text{Körpergröße (in m)}]^2$
⁵⁾ Bei der vorherigen Therapie handelt es sich um eine Radiochemotherapie.
⁶⁾ Es wurden nur Personen mit einem ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 in die Studie POD1UM-303 eingeschlossen.
⁷⁾ Ein HIV-Test war nur bei Personen mit bekanntem positivem HIV-Status erforderlich.
⁸⁾ Die Angabe basiert auf dem „Electronic Data Capture“.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5-Dimension; HPV: Humane Papillomaviren; IRT: Interactive Response System; MW: Mittelwert; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; SCAC: Plattenepithelkarzinom des Analkanals; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie POD1UM-303 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

In der Studie POD1UM-303 erhielten 153 Personen (99,4 %), sowohl im Placebo- als auch im Retifanlimab+Chemotherapie-Arm, eine Begleitmedikation. Anhand der in der Studie POD1UM-303 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Folgetherapien

Nach Abbruch der Studienmedikation haben 93 Personen (60,4 %) im Retifanlimab-Arm und 77 (50,0 %) im Placebo-Arm eine Folgetherapie erhalten. Es liegen keine Daten zur Anzahl an Folgetherapien vor. Ferner werden keine Angaben darüber gemacht, wie viele Personen eine Therapie in weiteren Therapielinien erhalten haben. Die häufigsten ersten Folgetherapien waren: Strahlentherapie nach Behandlung (19,5 bzw. 9,1 % im Retifanlimab- bzw. Placebo+Chemotherapie-Arm), Fluorouracil (18,2 bzw. 15,6 %), Carboplatin (12,3 bzw. 11,0 %), Paclitaxel (12,3 bzw. 9,1 %) und Capecitabin (10,4 bzw. 4,5 %).

Tabelle 11: Folgetherapien mit einer Häufigkeit von > 5 % in einem Studienarm; Studie POD1UM-303

Studie POD1UM-303 Folgetherapie ¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154 n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 154 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie ²⁾	93 (60,4)	77 ³⁾ (50,0)
Erste Folgetherapie nach Behandlung mit der Studienmedikation		
Capecitabin	16 (10,4)	7 (4,5)
Carboplatin	19 (12,3)	17 (11,0)
Cisplatin	14 (9,1)	13 (8,4)
Fluorouracil	28 (18,2)	24 (15,6)
Irinotecan	7 (4,5)	12 (7,8)
Mitomycin	15 (9,7)	7 (4,5)
Paclitaxel	19 (12,3)	14 (9,1)
Strahlentherapie nach der Behandlung	30 (19,5)	14 (9,1)

- ¹⁾ Es wird angenommen, dass die Retifanlimab-Monotherapie nach Treatment Switch im Kontrollarm nicht als Folgetherapie zählt, da diese nicht in den Ergebnistabellen aufgeführt wird.
²⁾ Die Angaben beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 01.08.2025. Ein Wechsel auf Retifanlimab im Rahmen des Treatment Switch wurde nicht als Folgetherapie eingestuft.
³⁾ Es bleibt unklar, ob hier auch Patientinnen und Patienten des Kontrollarms einbezogen wurden, welche nach der Retifanlimab-Monotherapie eine weitere Folgetherapie erhalten haben.

3.2 Mortalität

In Tabelle 12 und Abbildung 1 werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für das FAS zum finalen Datenschnitt (01.08.2025) dargestellt. Die mediane Follow-up-Dauer betrug 26,3 Monate im Retifanlimab-Arm (min; max: 0,6; 52,7) und 20,6 Monate im Placebo-Arm (min; max: 0; 56,6). Im Retifanlimab-Arm wurden 78 Todesfälle beobachtet, wohingegen es im Placebo-Arm 94 waren. Der Effekt (HR = 0,75 (95%-KI: [0,55; 1,01])) war nicht statistisch signifikant. Ergänzend werden im Anhang die Ergebnisse für den Safety-Datenschnitt dargestellt. Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vor. Für den Stratifizierungsfaktor „Ausmaß der Erkrankung“ liegen unterschiedliche Subgruppeneffekte vor: in der Subgruppe „metastasiert/fehlend“ liegt ein HR von 0,68 vor, wobei das 95%-KI ([9,49; 0,96]) die 1 nicht einschließt, wohingegen in der Subgruppe „lokal rezidivierend“ ein HR von 1,23 (95%-KI: [0,62; 2,45]) vorliegt. Die Relevanz ist allerdings unklar, da kein Interaktionsterm vorliegt und die Gruppengrößen sehr unterschiedlich sind.

Tabelle 12: Gesamtüberleben; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

Studie POD1UM-303 Gesamtüberleben	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
Ereignis, n (%)	78 (50,6)	94 (61,0)
Zensurierungen ¹⁾ , n (%)	76 (49,4)	60 (39,0)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	26,3 (0,6; 52,7)	20,6 (0,0; 56,5)
Medianes Überleben, Monate [95%-KI]	32,8 [25,7; 44,5]	22,2 [15,7; 27,2]
HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	0,75 [0,55; 1,01] 0,031	

¹⁾ Für das Gesamtüberleben wurden keine Zensierungsgründe beschrieben.

²⁾ Das HR basierte auf einer stratifizierten Cox-Regression unter Anwendung von Efron’s Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse.

³⁾ Der p-Wert basierte auf einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

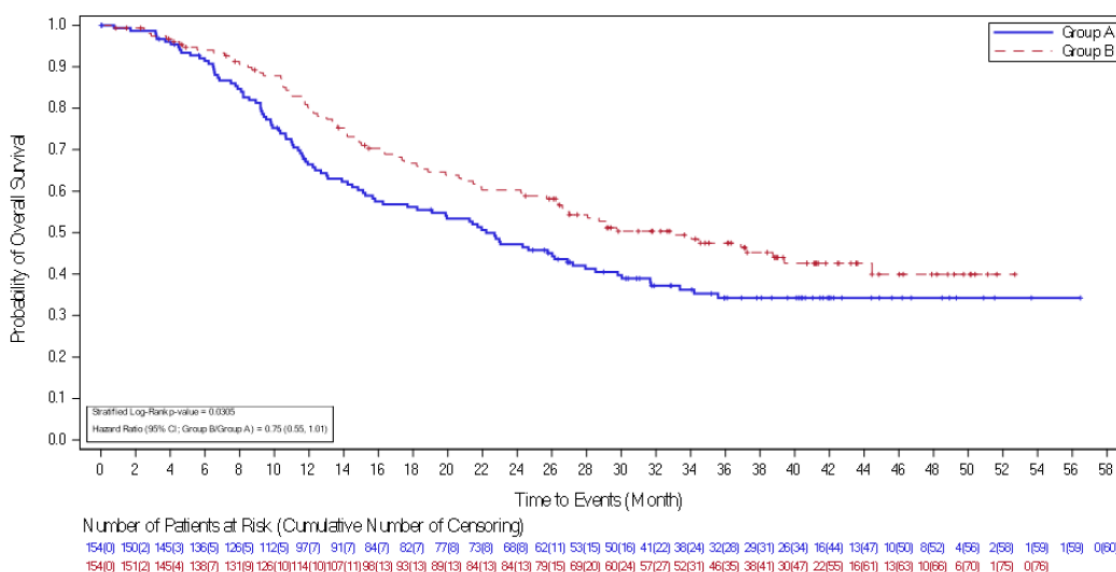


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

3.3 Morbidität

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten liegen keine adäquaten Daten in der Endpunktkategorie „Morbidität“ vor (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse zum primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ werden aus Transparenzgründen im Anhang berichtet.

3.4 Lebensqualität

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten liegen keine adäquaten Daten in der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ vor (siehe Tabelle 5).

3.5 Sicherheit

In Tabelle 13 werden die Daten zu den UE zum finalen Datenschnitt (01.08.2025) dargestellt. Die Daten waren vergleichbar mit dem primären Datenschnitt. Angaben zur Beobachtungsdauer für UE liegen nicht vor. Vor dem Hintergrund einer vergleichbaren medianen Behandlungsdauer mit Placebo und Retifanlimab von 6,8 bzw. 7,4 Monate wird jedoch von einer vergleichbaren Beobachtungsdauer für die UE ausgegangen.

Auswertungen zur Anzahl an Personen mit einem UE, das zum Abbruch mindestens einer der 3 Komponenten der Studienmedikation führten, liegen nicht vor. Für Therapieabbrüche von Retifanlimab oder Placebo aufgrund von UE wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Retifanlimab identifiziert (RR = 4,44). In diesem Kontext sind konkurrierende Ereignisse zu beachten, da neben UE auch weitere Gründe zu Therapieabbrüchen führten (insbesondere Progressionsereignisse, vgl. Tabelle 9), was die Aussagesicherheit des Ergebnisses einschränkt. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass – entgegen der Angabe in Modul 4 – Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung von UE eingingen, da für diese keine Kriterien definiert wurden.

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme für die Auswertungen zu den UE-Gesamtraten vor.

Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

Studie POD1UM-303 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Retifanlimab + Chemotherapie¹⁾ N = 154 n (%)	Placebo + Chemotherapie¹⁾ N = 152 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert²⁾
UE (ergänzend dargestellt)	154 (100)	152 (100)	-
schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	129 (83,8)	117 (77,0)	1,09 [0,97;1,22]; 0,14
SUE	73 (47,4)	59 (38,8)	1,22 [0,94; 1,58]; 0,13
UE, das zum Abbruch mind. einer der 3 Komponenten der Studienmedikation führte ³⁾⁴⁾	k. A.	k. A.	k. A.
UE, das zum Abbruch von Retifanlimab oder Placebo führte ³⁾	18 (11,7)	4 (2,6)	4,44 [1,54; 12,8]; 0,002
UE, das zum Abbruch der Chemotherapie führte ⁵⁾	17 (11,0)	9 (5,9)	k. A.

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

²⁾ Der p-Wert (einseitig) zum Gruppenvergleich basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Die entsprechenden Stratifikationsfaktoren wurden nicht in Modul 4 sowie in den Post-hoc-Auswertungen zum finalen Datenschnitt beschrieben; p-Werte unter 0,025 wurden 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. In Modul 4 wird diese Gesamtrate als „Therapieabbruch aufgrund von UE“ angegeben. In Abgleich mit den Studienunterlagen handelt es sich hierbei um UE, die zum Abbruch von Retifanlimab oder Placebo führten.

⁴⁾ Es liegt keine Angabe für die Gesamtrate an UE vor, die zum Abbruch der Studienmedikation (jegliche Komponente) führten.

⁵⁾ Die Angabe der UE, die zum Abbruch der Chemotherapie führten, wurden dem CSR entnommen.

Abkürzungen: CSR: Studienbericht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

Unerwünschte Ereignisse

In Tabelle 14 werden die Ergebnisse für UE jeglichen Schweregrads dargestellt. Auf Ebene der Systemorganklasse zeigte sich für „Endokrine Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Retifanlimab zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR = 1,82 (95%-KI: [1,50; 2,20]) bzw. RR = 1,36 (95%-KI: [1,09; 1,68])). Auf Ebene der Preferred Terms lagen signifikante Unterschiede für „Hyperthyreose“ (RR = 1,76 (95%-KI: [1,38; 2,25])), „Hypothyreose“ (RR = 1,65 (95%-KI: [1,32; 2,08])) sowie „Pruritus“ (RR = 1,74 (95%-KI: [1,43; 2,13])) vor. Diese UE sind häufiger im Interventionsarm aufgetreten.

Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder bei ≥ 10 Personen in einem Studienarm; Studie POD1UM-303; Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt: 01.08.2025).

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⁾
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)	9 (5,9)	1,34 [0,99; 1,81]; 0,11
Herzerkrankungen	17 (11,0)	9 (5,9)	1,34 [0,99; 1,81]; 0,11
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	12 (7,8)	8 (5,3)	1,21 [0,81; 1,76]; 0,37
Endokrine Erkrankungen	36 (23,4)	8 (5,3)	1,82 [1,50; 2,20]; < 0,0001
Hyperthyreose	12 (7,8)	2 (1,3)	1,76 [1,38; 2,25]; 0,01
Hypothyreose	22 (14,3)	6 (3,9)	1,65 [1,32; 2,08]; 0,002
Augenerkrankungen	14 (9,1)	12 (7,9)	1,08 [0,74; 1,57]; 0,71
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136 (88,3)	133 (87,5)	1,04 [0,73; 1,48]; 0,83
Übelkeit	87 (56,5)	87 (57,2)	0,99 [0,79; 1,23]; 0,90
Diarrhö	75 (48,7)	62 (40,8)	1,17 [0,94; 1,46]; 0,16
Obstipation	57 (37,0)	63 (41,4)	0,91 [0,72; 1,15]; 0,43
Erbrechen	38 (24,7)	31 (20,4)	1,13 [0,88; 1,44]; 0,37
Abdominalschmerzen	18 (11,7)	20 (13,2)	0,93 [0,65; 1,33]; 0,70
Proktalgie	16 (10,4)	19 (12,5)	0,90 [0,61; 1,31]; 0,56
Rektalblutung	20 (13,0)	12 (7,0)	1,28 [0,95; 1,72]; 0,15

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⁾
Schmerzen Oberbauch	14 (9,1)	18 (11,8)	0,86 [0,57; 1,29]; 0,43
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	131 (85,1)	129 (84,9)	1,01 [0,74; 1,38]; 0,96
Asthenie	74 (48,1)	61 (40,1)	1,17 [0,94; 1,46]; 0,16
Ermüdung	45 (29,2)	51 (33,6)	0,90 [0,70; 1,16]; 0,42
Schleimhautentzündung	17 (11,0)	9 (5,9)	1,34 [0,99; 1,81]; 0,11
Ödem peripher	22 (14,3)	29 (19,1)	0,83 [0,60; 1,17]; 0,26
Fieber	22 (14,3)	20 (13,2)	1,05 [0,77; 1,43]; 0,77
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (5,2)	10 (6,6)	0,88 [0,52; 1,49]; 0,61
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80 (51,9)	83 (54,6)	0,95 [0,76; 1,18]; 0,64
COVID-19	22 (14,3)	19 (12,5)	1,08 [0,79; 1,47]; 0,65
Harnwegsinfektion	17 (11,0)	20 (13,2)	0,90 [0,62; 1,30]; 0,57
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (18,8)	29 (19,1)	0,99 [0,75; 1,32]; 0,96
Untersuchungen	84 (54,5)	76 (50,0)	1,10 [0,88; 1,37]; 0,43
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)	8 (5,3)	1,36 [1,00; 1,85]; 0,10
Aspartat-Aminotransferase erhöht	13 (8,4)	10 (6,6)	1,13 [0,78; 1,65]; 0,54
Gewichtsabnahme	8 (5,2)	15 (9,9)	0,67 [0,38; 1,19]; 0,12

Studie POD1UM-303 UE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert³⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (47,4)	73 (48,0)	0,99 [0,79; 1,23]; 0,91
Appetit vermindert	37 (24,0)	42 (27,6)	0,91 [0,70; 1,19]; 0,47
Hypoalbuminämie	10 (6,5)	6 (3,9)	1,26 [0,85; 1,87]; 0,32
Hypokaliämie	19 (12,3)	12 (7,9)	1,25 [0,92; 1,69]; 0,20
Hypomagnesiämie	13 (8,4)	16 (10,5)	0,88 [0,58; 1,34]; 0,53
Hypophosphatämie	12 (7,8)	8 (5,3)	1,21 [0,83; 1,76]; 0,37
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (48,7)	65 (42,8)	1,13 [0,9; 1,41]; 0,30
Arthralgie	27 (17,5)	22 (14,5)	1,12 [0,84; 1,48]; 0,47
Rückenschmerzen	17 (11,0)	22 (14,5)	0,85 [0,58; 1,24]; 0,37
Myalgie	12 (7,8)	15 (9,9)	0,87 [0,56; 1,35]; 0,52
Muskelspasmen	11 (7,1)	11 (7,2)	0,99 [0,64; 1,53]; 0,97
Schmerz in den Extremitäten	12 (7,8)	10 (6,6)	1,09 [0,73; 1,63]; 0,68
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (5,8)	12 (7,9)	0,84 [0,51; 1,40]; 0,48
Erkrankungen des Nervensystems	105 (68,2)	110 (72,4)	0,91 [0,72; 1,15]; 0,42
Periphere Neuropathie	46 (29,9)	47 (30,9)	0,98 [0,76; 1,25]; 0,84
Parästhesie	25 (16,2)	18 (11,8)	1,19 [0,89; 1,57]; 0,27
Kopfschmerzen	25 (16,2)	17 (11,2)	1,22 [0,92; 1,61]; 0,20
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)	10 (6,6)	1,09 [0,73; 1,63]; 0,68
Neurotoxizität	9 (5,8)	12 (7,9)	0,84 [0,51; 1,25]; 0,84

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)	24 (15,8)	1,06 [0,80; 1,42]; 0,68
Angst	9 (5,8)	10 (6,6)	0,94 [0,58; 1,53]; 0,79
Schlaflosigkeit	8 (5,2)	12 (7,9)	0,78 [0,45; 1,36]; 0,34
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	24 (15,6)	26 (17,1)	0,95 [0,69; 1,29]; 0,72
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (10,4)	23 (15,1)	0,79 [0,54; 1,18]; 0,21
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	66 (42,9)	42 (28,3)	1,36 [1,09; 1,68]; 0,01
Husten	18 (11,7)	16 (10,5)	1,06 [0,75; 1,49]; 0,75
Dyspnoe	23 (14,9)	19 (12,5)	1,10 [0,82; 1,49]; 0,54
Epistaxis	14 (9,1)	7 (4,6)	1,36 [0,98; 1,88]; 0,12
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	111 (72,1)	98 (64,5)	1,20 [0,93; 1,55]; 0,15
Alopezie	79 (51,3)	75 (49,3)	1,04 [0,83; 1,30]; 0,73
Trockene Haut	11 (7,1)	6 (3,9)	1,31 [0,90; 1,89]; 0,22
Pruritus	37 (24,0)	10 (6,6)	1,74 [1,43; 2,13]; < 0,0001
Ausschlag	24 (15,6)	12 (7,9)	1,38 [1,07; 1,80]; 0,04
Gefäßerkrankungen	28 (18,2)	35 (23,0)	0,86 [0,63; 1,16]; 0,30
Bluthockdruck	11 (7,1)	11 (7,2)	0,99 [0,64; 1,53]; 0,97

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 entsprechenden Stratifikationsfaktoren wurden nicht in Modul 4 sowie den Post-hoc-Auswertungen zum finalen Datenschnitt beschrieben; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ zuungunsten für Retifanlimab (RR = 1,37 (95%-KI: [1,10; 1,72])).

Tabelle 15: 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 (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

Studie POD1UM-303 Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse¹⁾ Preferred Term	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154²⁾ n (%)	Placebo + Chemotherapie N = 152²⁾ n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81 (52,6)	69 (45,4)	1,15 [0,92; 1,44]; 0,21
Anämie	30 (19,5)	32 (21,1)	0,95 [0,72; 1,27]; 0,73
Neutropenie	54 (35,1)	45 (29,6)	1,13 [0,90; 1,42]; 0,31
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (16,2)	22 (14,5)	1,07 [0,80; 1,43]; 0,67
Diarrhoe	8 (5,2)	10 (6,6)	0,88 [0,52; 1,49]; 0,61
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (8,4)	14 (9,2)	0,95 [0,63; 1,43]; 0,81
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (14,3)	20 (13,2)	1,05 [0,77; 1,43]; 0,77
Untersuchungen	44 (28,6)	25 (16,4)	1,37 [1,10; 1,72]; 0,01
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)	15 (9,9)	1,09 [0,78; 1,53]; 0,61
Erkrankungen des Nervensystems	13 (8,4)	10 (6,6)	1,13 [0,78; 1,65]; 0,54
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)	6 (3,9)	1,14 [0,72; 1,82]; 0,60

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 entsprechenden Stratifikationsfaktoren wurden nicht in Modul 4 sowie den Post-hoc-Auswertungen zum finalen Datenschnitt beschrieben; 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; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für SUE lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 16: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie POD1UM-30, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

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)	4 (2,6)	1,34 [0,89; 2,04]; 0,25
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (10,4)	15 (9,9)	1,03 [0,72; 1,48]; 0,88
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (3,9)	9 (5,3)	0,85 [0,46; 1,56]; 0,57
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (14,9)	22 (14,5)	1,02 [0,75; 1,30]; 0,91

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 entsprechenden Stratifikationsfaktoren wurden nicht in Modul 4 sowie den Post-hoc-Auswertungen zum finalen Datenschnitt beschrieben.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesign

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die abgeschlossene, pivotale Studie POD1UM-303, eine multi-zentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC) ohne vorherige systemische Chemotherapie. Die eingeschlossenen Personen wurden stratifiziert nach PD-L1-Expressionsstatus, Ausmaß der Erkrankung sowie der geographischen Region im Verhältnis 1:1 randomisiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie POD1UM-303 war „Progressionsfreies Überleben“, bewertet durch ein BICR.

Nach einer bis zu 28-tägigen Screening-Phase folgte eine Induktionsphase mit Retifanlimab + Chemotherapie bzw. Placebo + Chemotherapie für 6 Zyklen á 28 Tage. Anschließend erfolgte eine Monotherapie mit Retifanlimab im Rahmen der Post-Induktionsphase in den Zyklen 7–13 für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Patientinnen und Patienten des Kontrollarms erhielten nach der Induktionsphase keine weitere Therapie neben Placebo. Nach erstmaliger Krankheitsprogression konnten Personen aus dem Placebo+Chemotherapie-Arm eine Retifanlimab-Monotherapie (Treatment Switch) erhalten. Zu diesem Zweck erfolgte eine Entblindung der jeweiligen Patientinnen und Patienten bezüglich der Behandlungszuweisung zum Zeitpunkt des Progresses.

An das Ende der randomisierten Behandlungsphase bzw. der Behandlungsphase nach dem Treatment Switch schloss sich eine dreistufige Nachbeobachtungsphase an. Diese war in ein Sicherheits-Follow-up (etwa 28 Tage der letzten Dosis der Studienmedikation), Krankheits-Follow-up (bis zur zweiten Krankheitsprogression) und Überlebens-Follow-up (nach der zweiten Krankheitsprogression) gegliedert.

Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse (primärer Datenschnitt) erfolgte eine Entblindung der Studie, wobei nicht klar spezifiziert wurde, auf welchen Ebenen diese stattfand. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts erfolgte präspezifiziert die Analyse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“. Beide Zeitpunkte waren ereignisgesteuert mit etwa 207 bzw. nach mindestens 165 Ereignissen in der gesamten Studienpopulation der Studie POD1UM-303. In der Studie wurde eine einseitige Teststrategie gewählt, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$.

Insgesamt wurden 3 Änderungen am Originalprotokoll vorgenommen. Mit Amendment 1 wurde die Interimsanalyse zur Wirksamkeit aus dem Studienprotokoll entfernt. Mit Amendment 2 wurde bzgl. der Studiendauer ergänzt, dass die Ergebnisse auf dem Datum der letzten Visite der letzten Person in der Studie basieren. Das Datum des letzten Datenschnitts (im Folgenden als Safety-Datenschnitt bezeichnet) war somit nicht konkret definiert, wurde aber hinreichend begründet vor dem tatsächlichen Ende der Studie bestimmt. Es wird somit von keiner ergebnisgesteuerten Wahl des Zeitpunkts des Studienendes bzw. des letzten Datenschnitts ausgegangen. Aus den Protokoll-änderungen ergeben sich keine relevanten Implikationen für die vorliegende Nutzenbewertung.

Die Studie ist abgeschlossen (26.09.2025); insgesamt gab es 3 Datenschnitte. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde der primäre Datenschnitt (15.04.2024) herangezogen [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der finale Datenschnitt (01.08.2025) herangezogen. Ergänzend sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben des Safety-Datenschnitts (26.09.2025) im Anhang dargestellt, zu dem der pU allerdings keine Analysen zu Sicherheitsdaten in Modul 4 einreichte. Zum finalen Datenschnitt hatten 105 Personen (68,2 %) im Retifanlimab-Arm die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen, die meisten aufgrund einer Krankheitsprogression (72 Personen bzw. 46,8 %), gefolgt von UE (16 Personen bzw. 10,4 %). Im Kontrollarm waren es 126 Personen

(81,8 %), die meisten ebenfalls aufgrund einer Krankheitsprogression (105 Personen bzw. 68,2 %) gefolgt von der Entscheidung durch die Ärztin / den Arzt (10 Personen bzw. 6,5 %). Damit lag der Anteil an Personen, die die Studienmedikation abgebrochen haben, im Kontrollarm mehr als 13 % höher als im Interventionsarm. Gleichzeitig war der Anteil an Personen, die aufgrund einer Krankheitsprogression abbrechen, im Kontrollarm um mehr als 21 % höher. Die Studienteilnahme hatten zum finalen Datenschnitt 91 Personen (59,1 %) im Interventionsarm sowie 103 (66,9 %) im Kontrollarm abgebrochen. Der häufigste Grund war hierfür in beiden Studienarmen der Tod der Patientinnen und Patienten (50,6 bzw. 61,0 %).

Per Studiendesign war es den Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm möglich, nach Krankheitsprogression eine Retifanlimab-Monotherapie zu erhalten (vgl. Kriterien in Tabelle 4). Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts gingen 69 Personen (44,8 %) aus dem Placebo-Arm auf Retifanlimab-Monotherapie über, zum finalen Datenschnitt waren es 77 (50,0 %). Auffällig ist hierbei der hohe Anteil an Personen, die nach Progress eine Therapie mit Retifanlimab erhalten. Dabei bleibt unklar, ob die Personen frei in der Wahl der Nachfolgetherapie waren bzw. inwiefern eine Ungleichbehandlung der beiden Studienarme in Bezug auf die Wahl der Folgetherapie bestand. Da Retifanlimab entsprechend der Fachinformation ausschließlich für die Erstlinientherapie des SCAC zugelassen ist, kann der Treatment-Policy-Ansatz nicht als erfüllt angesehen werden [8].

Ferner ist im Vergleich zu Personen im Retifanlimab-Arm der Anteil an Folgetherapien im Placebo-Arm geringer (60,4 vs. 50,0 %). Da Retifanlimab im Falle eines Treatment Switch nicht als Folgetherapie erfasst wird, bleibt unklar, ob im Rahmen der Folgetherapien auch jene Personen aus dem Kontrollarm einbezogen wurden, die nach einem Treatment Switch eine weitere Folgetherapie erhalten haben. Es werden keine Angaben zur Anzahl an Folgetherapien gemacht.

Studienpopulation

In die Studie wurden Personen mit einem Mindestalter ≥ 18 Jahre sowie einem histologisch oder zytologisch bestätigten inoperablem lokal rezidivierendem oder metastasierendem SCAC ohne vorherige systemische Chemotherapie eingeschlossen. Die Studienpopulation bestand aus 308 Personen, wovon 154 Personen zum Retifanlimab-Arm und 154 Personen zum Placebo-Arm randomisiert wurden. Die Sicherheitspopulation umfasste insgesamt 306 Personen, da 2 Personen im Kontrollarm keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Teilnehmenden waren im Median 62 bzw. 61 Jahre alt. In beiden Studienarmen nahmen mehr weibliche als männliche Personen teil. Die Geschlechterverteilung ist kongruent mit der Epidemiologie der Erkrankung. Im Placebo-Arm war der Anteil an Frauen größer als im Retifanlimab-Arm (67,5 vs. 76,6 %). In die Studie wurden gemäß der Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten ECOG-Performance-Status (0 oder 1) hatten und in beiden Studienarmen hatten die Personen mehrheitlich eine metastasierte SCAC-Erkrankung. Die Baseline-Charakteristika waren größtenteils ausbalanciert zwischen den Studienarmen.

Studienmedikation

Die Personen erhielten Fachinformation-konform in 28-Tages-Zyklen Retifanlimab mit einer Dosierung von 500 mg, verabreicht als intravenöse Infusion. Über die ersten 6 Zyklen erfolgte eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Retifanlimab-Monotherapie in allen nachfolgenden Zyklen. Die Anwendung erfolgte analog im Kontrollarm.

Die mediane Behandlungsdauer für Retifanlimab bzw. Placebo lag im Retifanlimab-Arm mit 7,41 Monaten geringfügig über der Behandlungsdauer im Placebo-Arm (6,8 Monate). Zudem war der Anteil an Personen mit einer Behandlungsdauer ≤ 3 Monate im Placebo-Arm höher als im Retifanlimab-Arm. Einen vorzeitigen Abbruch der Studienbehandlung wiesen mehr Personen im Placebo-Arm auf (81,8 vs. 68,2 %). Der Grund hierfür war primär das Auftreten einer Krankheits-

progression (68,2 % im Placebo-Arm, 46,8 % im Retifanlimab-Arm). Zum finalen Datenschnitt haben mehr Personen im Interventionsarm als im Placebo-Arm die randomisierte Behandlung abgeschlossen (31,8 vs. 18,2 %).

Nach Angaben in der Fachinformation war keine Dosisescalation oder -reduktion von Retifanlimab indiziert. Dies war konform mit der Durchführung im Rahmen der Studie POD1UM-303.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Retifanlimab (ZYNZY[®]) ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC). Die Dosierung beträgt 500 mg alle 4 Wochen. Die ersten 6 Zyklen erfolgt eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Retifanlimab-Monotherapie. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität bis zu 1 Jahr (13 Zyklen) lang fortgesetzt werden [8]. Die Behandlung erfolgte weitestgehend gemäß den Angaben in der Fachinformation. Vereinzelt wurde eine längere Behandlungsdauer als 12 Monate (maximal 14 Monate) identifiziert (8,4 % im Retifanlimab-Arm bzw. 3,9 % im Placebo+Chemotherapie-Arm). Diese Abweichung der tatsächlichen Behandlungsdauer wurde mit Verzögerungen durch UE, geplante operative Eingriffe sowie anderweitigen klinischen Entscheidungen erklärt. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass eine Konformität mit der Fachinformation vorliegt.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Studie POD1UM-303 wurde in 70 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Japan, Norwegen, Puerto Rico, Schweden sowie den USA durchgeführt. Insgesamt haben nur 5 Personen (1,3 %) aus Deutschland an der Studie teilgenommen. Allerdings haben insgesamt 257 Personen (83,4 %) an europäischen Standorten teilgenommen sowie insgesamt 290 (94,2 %) aus Europa, Nordamerika und Australien. Die Einschlussvoraussetzung eines ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken. Nur ein geringer Anteil (18 %) der Studienpopulation hatte ein Lokalrezidiv, weshalb die Aussagekraft der Studienergebnisse für diese Population eingeschränkt ist.

Der eingesetzte Komparator in der Erstlinientherapie entspricht der Leitlinienempfehlung für die systemische Behandlung [12]. Basis für die Empfehlung war die Studie InterAAct, in der die Verabreichung von Carboplatin und Paclitaxel 6 Zyklen andauerte. Insgesamt lässt sich der eingesetzte Komparator der Studie POD1UM-303 als adäquat bewerten [13]. Häufige erste Folgetherapien spiegeln teilweise die Leitlinienempfehlungen wider [12]. Es ist von keiner für die Nutzenbewertung relevanten Abweichung von „Standard of Care“ bzw. Leitlinien auszugehen. Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist, trotz des geringen Anteils von Personen aus deutschen Studienzentren, auszugehen. Limitierend ist allerdings erneut Retifanlimab-Monotherapie als nicht zugelassener Treatment Switch nach Krankheitsprogress im Placebo-Arm anzumerken.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Grundsätzlich ergibt sich für die Studie POD1UM-303 aufgrund des randomisierten, doppelblinden Studiendesigns ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene. Anzumerken sind die Entblindung der Studie zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts, zu dem sich noch 16 Personen (5,2 %) unter randomisierter Behandlung befanden, und die Möglichkeit des Treatment Switch für den Kontrollarm, die per Studiendesign gegeben war. Diese potentiellen Verzerrungsaspekte wurden auf Endpunktebene berücksichtigt.

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen.

4.4 Mortalität

Im Retifanlimab-Arm traten zum präspezifizierten, finalen Datenschnitt (01.08.2025) in der Gesamtschau weniger Todesfälle als im Placebo-Arm (78 vs. 94 Ereignisse) auf. Der Effektschätzer (HR) lag bei 0,75 (95%-KI: [0,55; 1,01]). In den Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich, dass diese etwa ab Zyklus 6 auseinanderlaufen und der Unterschied bis zum Plateau ab Monat 40 bis 45 bestehen blieb. Allerdings war der Effekt nicht statistisch signifikant, da der p-Wert mit 0,03 knapp über dem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 lag. Zum Safety-Datenschnitt (26.09.2025), der ca. 2 Monate nach dem finalen Datenschnitt erfolgte, wurden 3 zusätzliche Todesfälle im Kontrollarm sowie 1 weiterer Todesfall im Interventionsarm beobachtet. Der Effektschätzer war ähnlich zum finalen Datenschnitt (HR: 0,73 (95%-KI: [0,53; 0,99])), dabei war der Effekt knapp statistisch signifikant ($p = 0,02$). Den Auswertungen zum Safety-Datenschnitt konnten keine Angaben zu den medianen Beobachtungsdauern, den Anteilen an Zensierungen sowie dem medianen Überleben entnommen werden.

Durch die Möglichkeit des Treatment Switch und den hohen Anteil an Personen im Placebo-Arm, der zur Retifanlimab-Monotherapie wechselte, ergibt sich insgesamt ein hohes Verzerrungspotential. Grundsätzlich ist die Berücksichtigung von adäquaten Folgetherapien (Standard of Care) für eine Bewertung des Therapieeffekts relevant. Die Retifanlimab-Monotherapie wurde Patientinnen und Patienten des Kontrollarms angeboten, nachdem diese eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten haben. Personen mit Treatment Switch gehen nach dem ITT-Prinzip in die Auswertung zum Gesamtüberleben ein. Da es sich bei Retifanlimab allerdings um keine adäquate und versorgungsrelevante Folgetherapie in der Zweitlinie handelt und die Zulassung auf die Erstlinie beschränkt ist, führt die Analyse nach dem ITT-Prinzip zu einer Verzerrung des Interventionseffekts zuungunsten von Retifanlimab. Die durch den pU angewendeten Methoden der Adjustierung für den Treatment Switch wurden als nicht adäquat bewertet (vgl. Kapitel 2.4). Beim RPSFT-Modell war hierfür insbesondere die Grundannahme des Common-Treatment-Effekts relevant, die nicht verifiziert werden konnte. Darüber hinaus weichen die p-Werte zwischen ITT-Modell und RPSFT-Modell deutlich voneinander ab. Für den Fall, dass identische statistische Modelle verwendet wurden, ist grundsätzlich von keiner Änderung der statistischen Signifikanz zwischen ITT-Modell und RPSFT-Modell auszugehen. Beim IPCW-Modell sind neben der nicht dargelegten Annahme des „No Unmeasured Confounders“ die potentiell zu optimistischen p-Werte sowie die engen Konfidenzintervalle aufgrund von Varianzunterschätzungen, die die Verzerrung erhöhen können, zu nennen. Insgesamt ist bei den verwendeten Modellen von einer optimistischen Schätzung der Effekte im Endpunkt „Gesamtüberleben“ auszugehen.

Ferner sind die Zensierungsgründe für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ unklar; es erfolgte keine differenzierte Angabe zu den Zensierungsgründen bzw. sind die Zensierungsgründe, die im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts in Modul 4 angegeben wurden, teilweise widersprüchlich

im Hinblick auf die durchgeführten Analysen. Bereits im frühen Studienverlauf treten Zensierungen in der Analyse zum Gesamtüberleben auf, welche nicht abschließend eingeordnet werden können. Zudem wäre eine Zensierung von Personen ohne dokumentiertes Ereignis im Studienverlauf zum Tag des letztmaligen Kontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, erwartbar gewesen. Nach Angaben in Modul 4 erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten geeigneten Tumoruntersuchung vor dem Datenschnitt oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, wenn kein Todesfall oder keine Krankheitsprogression beobachtet wurde. Der Zeitpunkt der Zensierung sowie Einbezug der Krankheitsprogression in den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist nicht adäquat.

Insgesamt ist bei den Ergebnissen zum Gesamtüberleben eine hohe Ergebnisunsicherheit anzumerken, aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, der nicht für die Zweitlinie zugelassenen Behandlung mit Retifanlimab (Monotherapie) sowie Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung und Angaben zur Zensierung. Insgesamt ist der Effekt auf das Gesamtüberleben aufgrund des Studiendesigns der Studie POD1UM-303 nicht beurteilbar.

4.5 Morbidität

In der Kategorie „Morbidität“ liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor. Das PFS wird als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Ergebnisse sind im Anhang dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt handelt. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte können die Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden (siehe Tabelle 5).

4.6 Lebensqualität

In der Kategorie „Lebensqualität“ liegen keine für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte können die Daten aufgrund zu geringer Rücklaufquoten nicht berücksichtigt werden (siehe Tabelle 5).

4.7 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer für Retifanlimab bzw. Placebo betrug im Interventionsarm 7,4 Monate und im Kontrollarm 6,8 Monate, weshalb eine vergleichbare Beobachtungsdauer von UE angenommen wird. Die für die Nutzenbewertung durchgeführten Analysen zur Bewertung der Sicherheit mittels RR sind nachvollziehbar. In die Auswertungen zur Sicherheit wurden seitens des pU TEAE einbezogen. Dies wird insgesamt als adäquat bewertet. Die Entblindung der Studie zum primären Datenschnitt könnte zwar einen Einfluss insbesondere auf die Erhebung der Endpunkte „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sowie „UE jeglichen Schweregrads“ haben. Allerdings wird der Einfluss im Hinblick auf die vorgelegten Daten als gering eingestuft. Es ist anzumerken, dass die Nachbeobachtungsdauer begrenzt war, was zu einer Verzerrung durch informative Zensierung führen könnte, wodurch das Verzerrungspotential für schwere UE, SUE und UE jeglichen Schweregrads in der Gesamtschau als hoch eingeschätzt wird. Aufgrund konkurrierender Ereignisse, sowie damit verbundenen Einschränkungen in der Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit, ergibt sich insgesamt ein unklares Verzerrungspotential für den Abbruch wegen UE.

Alle Personen der Sicherheitspopulation der Studie POD1UM-303 erlebten mindestens ein UE jeglichen Schweregrads. Bei den UE-Gesamtraten zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE. Bei den UE, die zum Abbruch der Therapie mit Retifanlimab bzw. Placebo führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Retifanlimab+Chemotherapie (RR = 4,44 (95%-KI: [1,54; 12,8])); $p = 0,002$). Allerdings ist anzumerken, dass sich diese ausschließlich auf den Abbruch von Retifanlimab oder Placebo beziehen.

Es lag keine Gesamtrate für den Abbruch von mindestens einer der 3 Studienmedikationen (inkl. Chemotherapie) vor, was die Interpretation des Endpunkts limitiert. Darüber hinaus sind konkurrierende Ereignisse (bspw. Therapieabbrüche aufgrund einer Krankheitsprogression) zu einem möglichen Therapieabbruch aufgrund von UE zu beachten, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können und die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit weiter einschränken.

Bei UE jeglichen Schweregrads mit Inzidenz $\geq 10\%$ zeigte sich auf Ebene der Systemorganklasse für „Endokrine Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Retifanlimab (RR = 1,82 (95%-KI: [1,50; 2,20]) bzw. RR = 1,36 (95%-KI: [1,09; 1,68])). Auf Ebene der Preferred Terms lagen statistisch signifikante Unterschiede für „Hyperthyreose“ (RR = 1,76 (95%-KI: [1,38; 2,25])), „Hypothyreose“ (RR = 1,65 (95%-KI: [1,32; 2,08])) und Pruritus (RR = 1,74 (95%-KI: [1,43; 2,13])) zuungunsten von Retifanlimab vor. Diese UE lassen sich als immunvermittelte Nebenwirkungen in Verbindung mit Retifanlimab einordnen. Dieser Aspekt wurde auch im Rahmen der Zulassung diskutiert [1].

Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ zeigte sich in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für Retifanlimab (RR = 1,37 (95%-KI: [1,10; 1,72])). Für SUE lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Der pU legte keine zusätzliche Auswertung unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vor bzw. wurden diese nicht definiert. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die begrenzte Nachbeobachtungsdauer keine Beurteilung der Langzeitsicherheit nach Abbruch oder Abschluss der Behandlung mit Retifanlimab ermöglicht.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Retifanlimab (ZYNZY®) in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC). Die Nutzenbewertung von Retifanlimab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie POD1UM-303, eine multizentrische, 1:1-randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem SCAC ohne vorherige systemische Chemotherapie.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle 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.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie POD1UM-303

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 ⁴⁾	154	32,8 [25,7; 44,5]; 78 (50,6)	154	22,2 [15,7; 27,2]; 94 (61,0)	0,75 [0,55; 1,01]; 0,03	\leftrightarrow
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse	N ⁵⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ⁵⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	154	129 (83,8)	152	117 (77,0)	1,09 [0,97; 1,22]; 0,14	\leftrightarrow
SUE	154	73 (47,4)	152	59 (38,8)	1,22 [0,94; 1,58]; 0,13	\leftrightarrow
Therapieabbruch aufgrund von UE ⁸⁾	154	k. A.	152	k. A.	k. A.	

¹⁾ Die Auswertungen zum Gesamtüberleben beziehen sich auf das FAS der Studie POD1UM-303 zum finalen Datenschnitt (01.08.2025).

²⁾ Der Effektschätzer HR wurde mittels stratifizierter Cox-Regression berechnet.

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.

⁴⁾ Aufgrund methodischer Limitationen werden die Endpunkt-Operationalisierungen mit Adjustierung für den Treatment Switch nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Die Angaben zum Gesamtüberleben beziehen sich auf den präspezifizierten, finalen Datenschnitt.

⁵⁾ Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die Sicherheitspopulation der Studie POD1UM-303.

⁶⁾ Es erfolgten keine Ereigniszeitanalysen (Time-to-Event) zur Auswertung der Sicherheitsdaten. Stattdessen wurde das RR herangezogen.

⁷⁾ Der p-Wert basiert auf einem Gruppenvergleich mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

⁸⁾ Es liegt keine Angabe für die Gesamtrate an UE vor, die zum Abbruch der Studienmedikation (jegliche Komponente) führten. Die angegebene Gesamtrate in Modul 4 bezieht sich nach Abgleich mit den Studienunterlagen auf den Abbruch von Retifanlimab oder Placebo und nicht auf den Abbruch jeglicher Therapiekomponente (inkl. Chemotherapie).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Zynyz: European public assessment report, variation report EMA/VR/0000247788 [online]. 29.01.2026. Amsterdam (NED): EMA; 2026. [Zugriff: 01.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zynyz-vr-0000247788-epar-assessment-report_en.pdf.
2. **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 [unveröffentlicht]. 31.03.2026.
3. **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); clinical study protocol, vers. 4 [unveröffentlicht]. 04.02.2025.
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 [unveröffentlicht]. 17.10.2024.
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 2 [unveröffentlicht]. 13.11.2025.
6. **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.
7. **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); statistical analysis plan, amendment 1 [unveröffentlicht]. 2022.
8. **Incyte Biosciences Germany.** Zynyz 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 03.2026. Frankfurt/Main (GER). [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025713/zynyz-r-500-mg-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier, GA14-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 10.06.2026]. (IQWiG-Berichte 678).
URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf.
10. **Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Morden JP, Crowther MJ.** Assessing methods for dealing with treatment switching in clinical trials: a follow-up simulation study. *Stat Methods Med Res* 2018;27(3):765-784. <https://dx.doi.org/10.1177/0962280216642264>.
11. **Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ.** Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:4. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-11-4>.
12. **Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al.** Anal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(9):1087–1100. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>.
13. **Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D, et al.** International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAct. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2510-2518. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03266>.

Anhang

Angaben zur Exposition in der Induktionstherapie (Chemotherapie)

Tabelle 18: Exposition mit Chemotherapie während der randomisierten Behandlungsphase; Studie POD1UM-303, Sicherheitspopulation (primärer Datenschnitt: 15.04.2024)

Studie POD1UM-303 Exposition Chemotherapie ¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 152
Carboplatin²⁾		
Mediane Behandlungsdauer ³⁾ , Monate (min; max)	4,63 (0,03; 7,39)	4,63 (0,03; 6,05)
<i>Behandlungsdauer, n (%)</i>		
Personen, mit einer Behandlungsdauer ≤ 2 Monate	21 (13,7)	23 (15,1)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 2 Monate	132 (86,3)	129 (84,9)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 4 Monate	108 (70,6)	100 (65,8)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 6 Monate ⁴⁾	4 (2,6)	2 (1,3)
Patientenjahre (Gesamt)	53,4	50,6
Anzahl der Behandlungszyklen ⁵⁾ , Median (min; max)	6 (1; 6)	6 (1; 6)
Paclitaxel		
Mediane Behandlungsdauer, Monate (min; max) ³⁾	5,09 (0,03; 8,08)	5,09 (0,03; 6,70)
<i>Behandlungsdauer, n (%)</i>		
Personen, mit einer Behandlungsdauer ≤ 2 Monate	18 (11,7)	18 (11,8)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 2 Monate	136 (88,3)	134 (88,2)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 4 Monate	116 (75,3)	105 (69,1)
Personen, mit einer Behandlungsdauer > 6 Monate ⁴⁾	9 (5,8)	8 (5,3)
Patientenjahre (Gesamt)	57,5	55,5
Anzahl der Behandlungszyklen ⁵⁾ , Median (min; max)	15 (1; 18)	15 (1; 18)

¹⁾ Die Daten zur Exposition mit der Chemotherapie wurden dem CSR vom 17.10.2024 (basierend auf dem primären Datenschnitt vom 15.04.2024) entnommen. Der CSR zum finalen Datenschnitt verweist auf den CSR zum primären Datenschnitt.

²⁾ Eine Person im Interventionsarm hat während der Induktionsphase kein Carboplatin erhalten.

³⁾ Behandlungsdauer in Tagen = Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1

⁴⁾ Nach Angaben im Studienprotokoll wurde die maximale Therapiedauer mit 6 Monaten definiert. Allerdings war es möglich, dass die tatsächliche Behandlungsdauer aufgrund von Verzögerungen durch UE, geplante operative Eingriffe sowie anderweitige klinischen Entscheidungen geringfügig länger andauerte.

⁵⁾ Die Angabe der Behandlungszyklen bezieht sich auf die Gesamtzahl der Infusionen unter den Personen, die mindestens eine Dosis der Chemotherapie erhalten haben.

Abkürzungen: CSR: Studienbericht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Gesamtüberleben (Safety-Datenschnitt)

In Tabelle 19 und Abbildung 2 werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ für den Safety-Datenschnitt dargestellt. Verglichen mit dem finalen Datenschnitt sind 1 weiterer Todesfall im Retifanlimab-Arm sowie 3 weitere Todesfälle im Placebo-Arm aufgetreten. Der Effektschätzer HR für den Safety-Datenschnitt ist statistisch signifikant ($p = 0,02$). Angaben zu Zensierungsgründen, medianer Beobachtungsdauer sowie medianer Überlebenszeit konnten den Unterlagen nicht entnommen werden. Die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve wurde vom pU im Rahmen der Post-hoc-Analysen eingereicht. Diese Auswertung war kein Bestandteil des CSR vom 20.01.2026.

Tabelle 19: 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 (%)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	k. A.	k. A.
Medianes Überleben, Monate [95%-KI]	k. A.	k. A.
HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	0,73 [0,54; 0,99] 0,02	

¹⁾ Für das Gesamtüberleben werden keine Zensierungsgründe genannt. Für das Gesamtüberleben wird zum Safety-Datenschnitt keine Anzahl an Zensierungen in Modul 4 angegeben.

²⁾ Das HR basierte auf einer stratifizierten Cox-Regression unter Anwendung von Efron’s Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse. Die Berechnung des Effektschätzers für den Safety-Datenschnitt erfolgte post hoc.

³⁾ Der p-Wert basierte auf einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test; p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall.

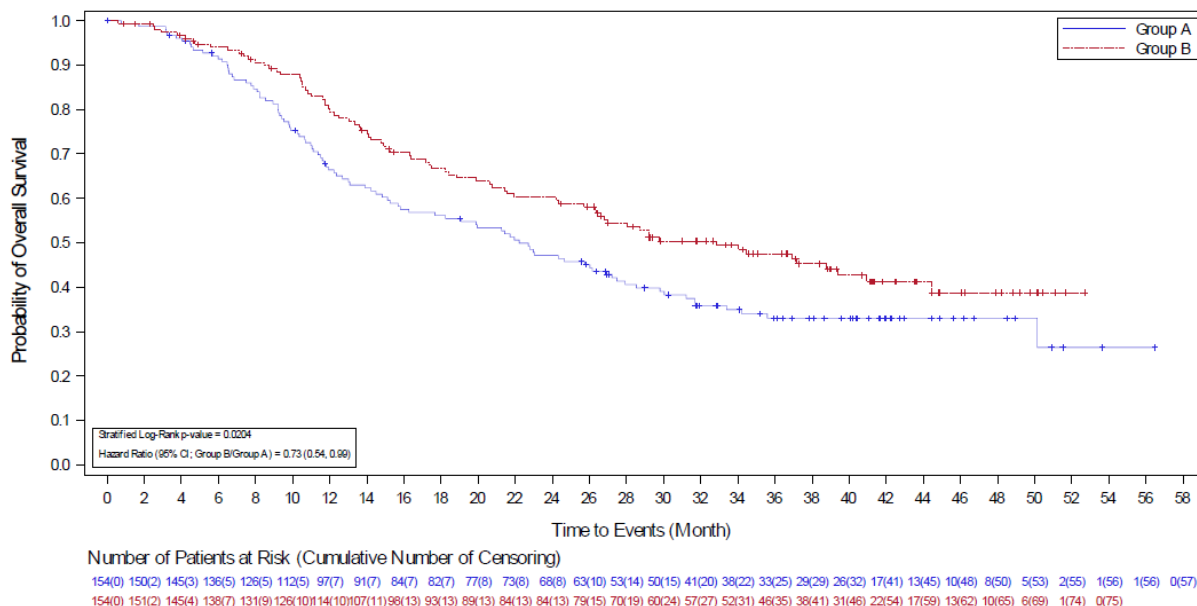


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“; Studie POD1UM-303, FAS (Safety-Datenschnitt: 26.09.2025)

Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt)

In Tabelle 20 und Abbildung 3 werden die Ergebnisse zum PFS ergänzend dargestellt. Zum finalen Datenschnitt traten 93 (Retifanlimab+Chemotherapie) bzw. 114 (Placebo+Chemotherapie) Progressionsereignisse auf. Das HR war statistisch signifikant ($p = 0,0002$).

Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)

Studie POD1UM-303 Progressionsfreies Überleben (ergänzend dargestellt) ¹⁾	Retifanlimab + Chemotherapie N = 154	Placebo + Chemotherapie N = 154
Ereignis, n (%)	99 (64,3)	119 (77,3)
Tod	6 (6,1)	5 (4,2)
Krankheitsprogression ²⁾	93 (93,9)	114 (95,8)
Zensierungen, n (%)	55 (35,7)	35 (22,7)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	7,16 (0,0; 39,2)	7,64 (0,0; 46,3)
Mediane Zeit bis zum Ereignis ³⁾ , Monate [95%-KI]	9,3 (7,6; 12,7)	7,4 (6,9; 7,6)
HR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	0,62 [0,47; 0,81] 0,0002	

- ¹⁾ In der Studie POD1UM-303 war PFS definiert als der Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, falls dieser vor der Progression eintrat.
- ²⁾ Für die vorliegende Nutzenbewertung war die PFS-Operationalisierung „PFS – erhoben durch ein BICR“ maßgeblich. Durch das BICR erfolgte eine unabhängige zentrale radiologische Bewertung.
- ³⁾ Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das zugehörige KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet.
- ⁴⁾ Das HR basierte auf einer stratifizierten Cox-Regression unter Anwendung von Efron’s Methode zur Behandlung gleichzeitiger Ereignisse.
- ⁵⁾ Der p-Wert stammt aus einem einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test ($\alpha = 0,025$); p-Werte unter 0,025 werden als statistisch signifikant angesehen.

Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Review Committee; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

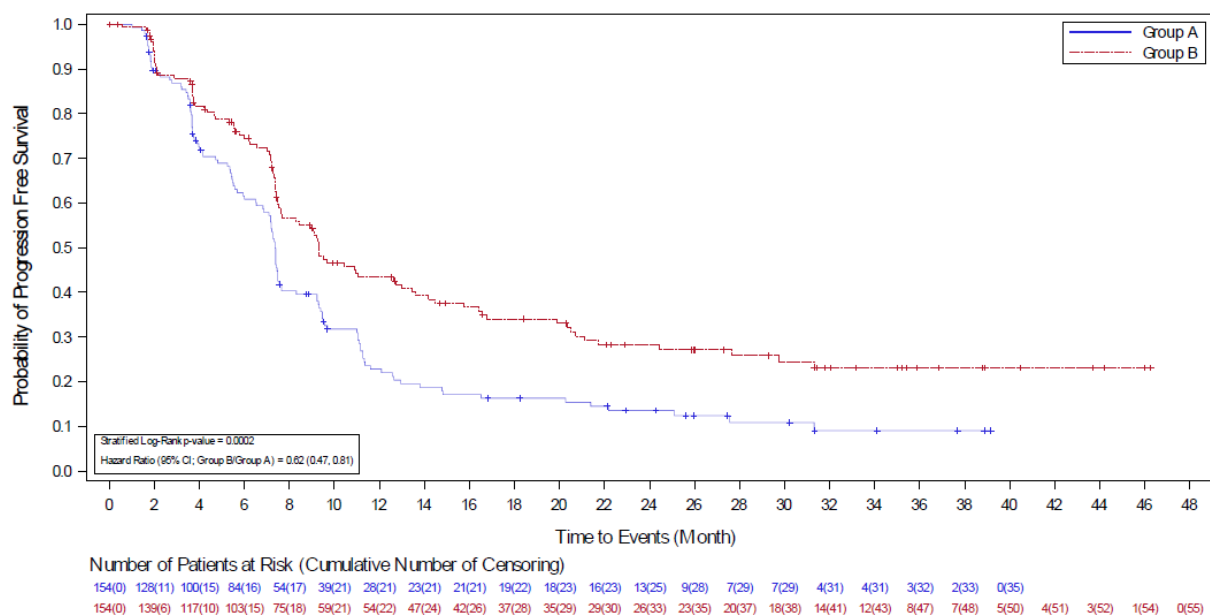


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“; Studie POD1UM-303, FAS (finaler Datenschnitt: 01.08.2025)