

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Juli 2026

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

Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel beim fortgeschrittenen / metastasierten Plattenepithelkarzinom des Anus

veröffentlicht am 1. Juli 2026

Vorgangsnummer 2026-04-01-D-1287

IQWiG Bericht Nr. 2269

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

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei einem neuen Arzneimittel für das Analkarzinom. Retifanlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal rezidivierendem und inoperablem Plattenepithelkarzinom des Anus. Retifanlimab hat einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat den Bericht erstellt. Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Beim lokal fortgeschrittenen, nicht operablen oder beim metastasierten Plattenepithelkarzinom des Anus besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf.
- Retifanlimab ist ein PD-1-Inhibitor und damit ein weiteres Arzneimittel aus der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- Aufgrund des Orphan-Drug-Status wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Carboplatin/Paclitaxel entspricht den aktuellen internationalen Empfehlungen und auch dem deutschen Versorgungskontext.
- Basis dieser frühen Nutzenbewertung ist die internationale, doppelt verblindete, multizentrische Phase-III-Studie POD1UM-303 zum Vergleich von Retifanlimab/Carboplatin/Paclitaxel vs Carboplatin/Paclitaxel.
- Die Hinzunahme von Retifanlimab führte zur statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit liegt an der Grenze der statistischen Signifikanz.
- Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit wurde durch ein im Protokoll vorgesehenes Crossover vom Kontroll- in den Studienarm bei Progress beeinflusst. Diese Möglichkeit ist – aus unserer Sicht medizinisch berechtigterweise – von vielen der in den Kontrollarm Randomisierten wahrgenommen worden. Allein in der Studie betrug die Crossover-Rate 45%. Zwei mathematische Korrekturmodelle weisen auf eine deutliche Überlegenheit der Hinzunahme von Retifanlimab in Bezug auf die Überlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsprofil von Retifanlimab entspricht dem der anderen PD-1-Inhibitoren. Die Therapieabbruchrate war durch Retifanlimab erhöht.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie erhält Retifanlimab den Grad 2 (1 (niedrig) bis 5 - hoch)). Allerdings beruht diese Einschätzung auf den zum ersten Auswertungszeitpunkt verfügbaren, damals noch recht unreifen Überlebensdaten; zudem wurden hier die mathematischen Modelle bzgl. des CrossoverEffekts nicht berücksichtigt.
- Der Bericht des G-BA identifiziert keine positiven und keine negativen Effekte.

Die Hinzunahme von Retifanlimab verbessert die Prognose von Pat. mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem und mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Anus. Die Immunchemotherapie ist der neue Standard in dieser Indikation.

2. Einleitung

Das Analkarzinom gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen auf >2.300 / Jahr geschätzt, mit steigender Tendenz. Histologisch dominiert das Plattenepithelkarzinom. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von Erkrankten liegen für Frauen um 72 %, für Männer um 63 % [1].

Etwa 90 % der Analkarzinome sind auf eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) zurückzuführen [1]. Ein relevanter Kofaktor ist Immunsuppression. Unter den Nicht-AIDS-definierenden Malignomen (NADM) gehört das Analkarzinom zu den häufigsten Tumorerkrankungen [2].

3. Stand des Wissens

Standard in der Therapie von Pat. mit lokalisiertem Analkarzinom ist die kombinierte Radiochemotherapie [3-5]. Bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Erkrankungsstadien sind unterschiedliche Zytostatika wirksam. Auf der Basis der internationalen, randomisierten Phase-II-Studie InterAACT zum Vergleich von Carboplatin/Paclitaxel vs Cisplatin/5FU etablierte sich Carboplatin/Paclitaxel als neuer Standard [6]. Die Remissionsraten lag bei 59%, das progressionsfreie Überleben bei 8,1 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 20 Monaten. Immuncheckpoint-Inhibitoren haben beim Plattenepithelkarzinom des Anus in fortgeschrittenen Stadien eine Wirksamkeit, bisher wurde kein Wirkstoff von der EMA zugelassen.

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

Tabelle 2: Retifanlimab beim lokal rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Anus

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁵)	ÜL ⁴ (HR ⁵)
POD1UM-303 [7, 8, Dossier]	keine systemische Vortherapie	Carboplatin, Paclitaxel	Carboplatin, Paclitaxel, Retifanlimab	308	44,8 vs 56,5	7,4 vs 9,3 ⁶ 0,63 ⁷ p = 0,0006	22,2 vs 32,8 0,75 (KI: 0,55-1,01) p = 0,0305

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Ansprechrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ HR – Hazard Ratio; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Retifanlimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, auch keine Subpopulationen gebildet. Geeignet ist eine Platin-basierte Chemotherapie, dazu gehört auch Carboplatin / Paclitaxel.

4. 2. Studie

Grundlage dieser Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, doppel-blind randomisierte, Phase-III-Studie POD1UM-303. Hier wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit inoperablem, lokal rezidivierendem oder metastasiertem SCAC, ohne vorherige Behandlung mit einer systematischen Chemotherapie im metastasierten Stadium aufgenommen.

Ein Crossover hin zu einer möglichen Behandlung mit Retifanlimab als Monotherapie war für Patienten im Chemotherapie-alleine-Studienarm vorgesehen. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten 69 der 154 Pat. im Kontrollarm diese Option wahrgenommen.

Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben war am 1. August 2025.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [7, 8].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von POD1UM-303. Hier führte die Hinzunahme von Retifanlimab zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,75; $p=0.305$) mit einem Median von etwa 10 Monaten. Der Effekt war statistisch nicht signifikant entsprechend der Studienhypothese. Die obere Grenze des Konfidenzintervall lag bei 1,01 [7].

Eine mathematische Modellierung des Crossover-Effektes wurde mittels der Korrekturverfahren RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) und IPCW (Inverse Probability of Censoring Weighting) vorgenommen. Dabei zeigten sich jeweils hoch signifikante Effekte zugunsten eines (potentiellen) Effektes von Retifanlimab mit

- RPSFT HR 0,63, $p=0,0017$
- IPCW HR 0,53, $p<0,0001$

Relevant bei der Auswertung unter anderem auch die nachhaltige Wirksamkeit mit Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von POD1UM-303. Sie wurde durch Retifanlimab signifikant und im Median um 1,9 Monate verlängert.

Die Gesamtansprechrate wurde ebenfalls erhöht, absolut um 11,7%. Die Daten zur Ansprechrate fehlen im Dossier des pU.

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

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in POD1UM-303 mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life-Five Dimensions (EQ-5D VAS) und der Symptomskalen des European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sowie der spezifischen Skala zum Analkarzinom erhoben (EORTC QLQ-ANL27). Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

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

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

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]

MedDRA preferred term	Placebo + carboplatin–paclitaxel (n = 152)	Retifanlimab 500 mg Q4W + carboplatin–paclitaxel (n = 154)
Anemia	106 (69.7)	102 (66.2)
Nausea	87 (57.2)	87 (56.5)
Alopecia	75 (49.3)	79 (51.3)
Diarrhea	62 (40.8)	75 (48.7)
Asthenia	61 (40.1)	74 (48.1)
Neutropenia	68 (44.7)	73 (47.4)
Constipation	63 (41.4)	57 (37.0)
Neuropathy peripheral	47 (30.9)	46 (29.9)
Fatigue	51 (33.6)	45 (29.2)
Neutrophil count decreased	35 (23.0)	42 (27.3)
Vomiting	31 (20.4)	38 (24.7)
Decreased appetite	42 (27.6)	37 (24.0)
Pruritus	10 (6.6)	37 (24.0)
Arthralgia	22 (14.5)	27 (17.5)
White blood cell decreased	20 (13.2)	25 (16.2)
Paresthesia	18 (11.8)	25 (16.2)
Headache	17 (11.2)	25 (16.2)
Rash	12 (7.9)	24 (15.6)
Thrombocytopenia	31 (20.4)	22 (14.3)

MedDRA preferred term	Placebo + carboplatin–paclitaxel (n = 152)	Retifanlimab 500 mg Q4W + carboplatin–paclitaxel (n = 154)
Edema peripheral	29 (19.1)	22 (14.3)

Die meisten Nebenwirkungen in beiden Studienarmen waren durch die Chemotherapie bedingt. Zusätzlich traten im Retifanlimab-Arm charakteristische Nebenwirkungen der Immuntherapie auf, z. B. Exanthem (Rash) und Diarrhoe.

In der Gesamtstudie brachen 11,7% der Pat. im Retifanlimab- und 2,6% im Kontrollarm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA identifiziert keine positiven und keine negativen Ergebnisse. Eine umfassende Auseinandersetzung mit den methodischen Fragen des Crossover ist nicht dargestellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Retifanlimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale ESMO-MCBS), Version 2.0. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.

ESMO-MCBS Retifanlimab [9] 2

Allerdings beruht diese Einschätzung auf den zum ersten Auswertungszeitpunkt verfügbaren, damals noch recht unreifen Überlebensdaten; zudem wurden hier die mathematischen Modelle bzgl. des Crossover-Effekts nicht berücksichtigt.

6. Kombinationstherapie

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

7. Diskussion

Das lokal rezidierte und das metastasierte Plattenepithelkarzinom des Anus hat eine schlechte Prognose. Verschiedene Zytostatika sind wirksam, u. a. Fluoropyrimidine, Platinderivate und Taxane. Dennoch liegen die berichteten medianen Überlebensraten unter 2 Jahren. In der internationalen Studie POD1UM-303 wurde Retifanlimab mit Chemotherapie kombiniert und führte zur Steigerung der Ansprechraten, zur Verlängerung der progressionsfreien und – mit den oben dargestellten methodischen, und auswertungsbedingten Einschränkungen – der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

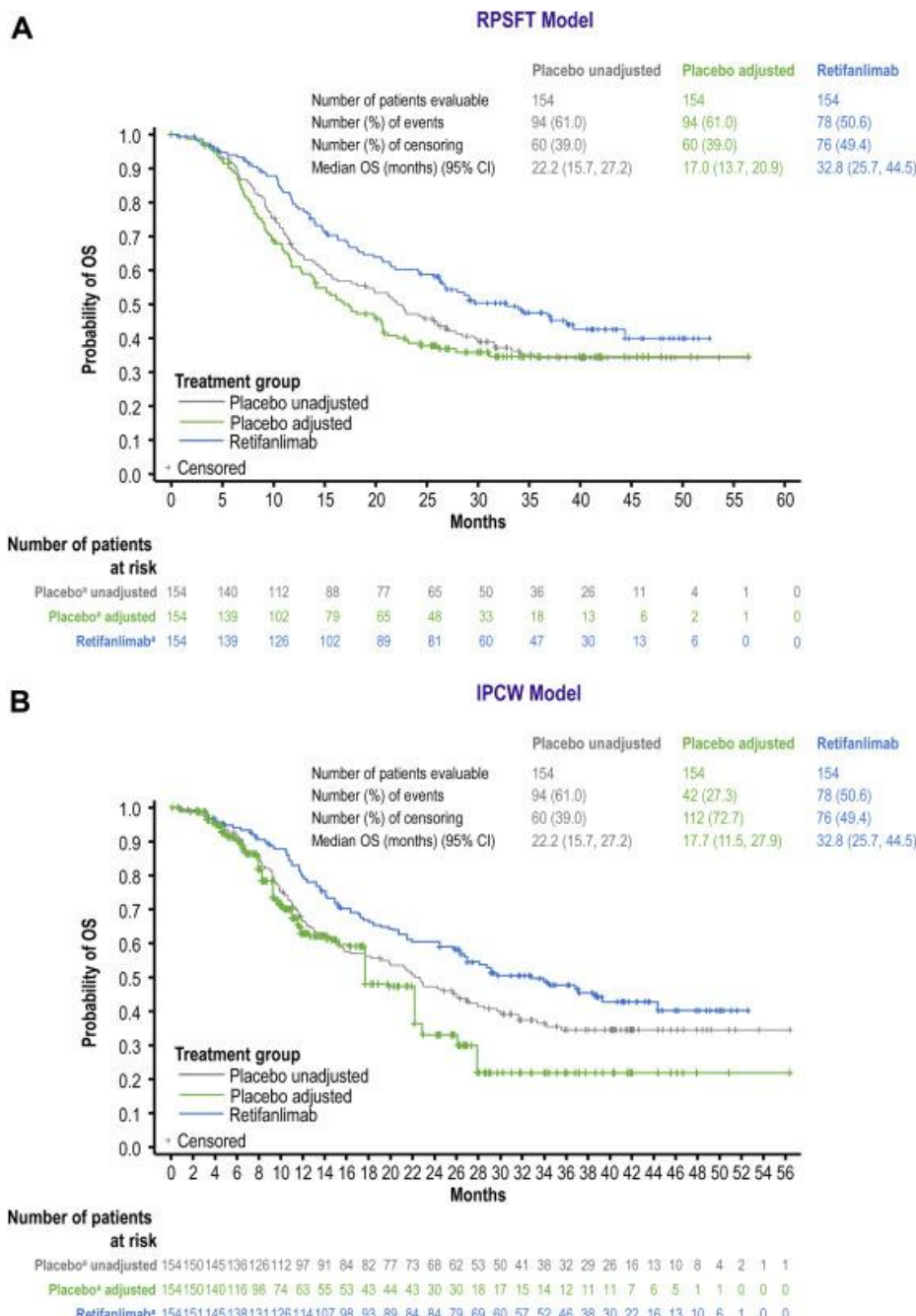
Vergleichstherapie

Der in POD1UM-303 gewählte Vergleichsarm entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext.

Gesamtüberleben

Die im Jahr 2026 publizierte, als final bezeichnete Analyse der Gesamtüberlebenszeit zeigt keine statistisch signifikante Überlegenheit für Retifanlimab (95% CI: 0,55-1,01; $p=0,0305$ bei einer HR von 0,75). Ein Faktor für das knappe Verfehlen der statistischen Signifikanzniveaus war das im Studiendesign vorgesehene Möglichkeit für Pat. aus dem Kontrollarm, bei Krankheitsprogress Retifanlimab erhalten zu können. Zum Umgang mit Daten aus Studien mit Crossover wurden mathematische Verfahren entwickelt, die eine Abschätzung des dadurch bedingten Verzerrungseffekts ermöglichen. Geeignet sind vor allem Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFT) und die Methode der Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis (IPCW). Empfohlen wird die Anwendung von mehr als einem Test. Signifikante Ergebnisse im Überleben nach mathematischer Korrektur des Crossover geben Hinweise auf einen wahren Unterschied.

Die publizierten Daten aus POD1UM-303 zeigen einen solchen Effekt mit beiden mathematischen Modellen [8]:



Der Bericht des G-BA verwirft diese Modelle. Die Begründung in Bezug auf diese spezielle Studie ist sehr kurz und wissenschaftlich nicht ausreichend begründet.

Sicherheit – unerwünschte Ereignisse

Ein sehr wichtiger Parameter in der Bewertung der Verträglichkeit eines neuen Arzneimittels ist die Therapieabbruchrate. Sie kombiniert die Beeinträchtigung der Pat. durch das Arzneimittel und spiegelt gleichzeitig den Leidensdruck durch die Erkrankung wider. Die Abbruchrate im Chemotherapie-Arm ist sehr und ungewöhnlich niedrig. Das passt zur Therapiesituation, die von den Pat. als verzweifelt erlebt wird. Die Abbruchrate von 11,7% im Retifanlimab-Arm ist ebenfalls relativ niedrig für einen Immuncheckpoint-Inhibitor.

Der neu zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor Retifanlimab verbessert die Prognose von Pat. mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem und des metastasierten Plattenepithelkarzinom des Anus. Der Effekt auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). [RKI – Krebs in Deutschland – 2021–2023](#)
2. [HIV-assoziiertes Analkarzinom — Onkopedia](#)
3. [Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆ - Annals of Oncology](#)
4. NCCN Guidelines, 2026. [anal.pdf](#)
5. Fernando S, Morris V, Yu J et al.: Updates on Management of Anal Cancer: A New Era Has Begun. Am Soc Clin Oncol Educ Book 4a6:e516572, 2026. DOI: [10.1200/EDBK-26-516572](#)
6. Rao S, Sciafani F, Eng C, 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 38:2510-2518, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.03266](#)
7. Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, et al: Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): A global, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet 405:2144-2152, 2025. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)00631-2](#)
8. Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, et al: Survival outcomes in POD1UM-303/InterAACT-2: a phase 3 study of retifanlimab plus carboplatin-paclitaxel in first-line advanced squamous anal cancer. Ann Oncol May 5, 2026:S0923-7534(26)00176-6. DOI: [10.1016/j.annonc.2026.04.016](#)
9. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg) erarbeitet.