

1. TÍTULO:

Informe de evaluación de retifanlimab (Zynyz®), en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de células escamosas del canal anal (CCECA) metastásico o localmente recurrente e inoperable.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- a. Nombre del fármaco: ZYNYZ (retifanlimab). Es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado, anti PD 1, que actúa mediante el bloqueo de forma competitiva de la unión de PD-1 con PD-L1 y PD-L2
- b. Indicación: está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de canal anal (CCECA) metastásico o localmente recurrente no operable.
- c. Dosificación: retifanlimab se administra a dosis de 500 mg cada 4 semanas en combinación con carboplatino (AUC 5 cada 4 semanas) y paclitaxel (80 mg/m² días 1, 8, 15), durante 6 ciclos, seguido de 500 mg de retifanlimab en monoterapia cada 4 semanas durante otros 7 ciclos (en total, 13 ciclos).
- d. Biomarcador predictivo para la selección de paciente: no se asocia a ningún biomarcador predictivo de beneficio.
- e. Aprobaciones: El 15 de mayo de 2025, la FDA aprobó retifanlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel en primera línea de tratamiento del CCECA localmente recurrente inoperable o metastásico, y como monoterapia para el CCECA localmente recurrente o metastásico cuya enfermedad progresó tras quimioterapia basada en platino o que no la toleraron [1]. El 5 de marzo de 2026 la Comisión Europea (EMA) autorizó retifanlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCECA metastásico o localmente recurrente e inoperable. La aprobación se realizó en base a los resultados del ensayo PODIUM-303 [2]. A diferencia de la FDA, no se aprobó su indicación en monoterapia [3].
Se ha otorgado, provisionalmente, una puntuación en la escala de Magnitud de Beneficio Clínico de la ESMO de 2 [4], a la espera de disponer de los datos definitivos de la supervivencia global.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME Julio 2026

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer anal es una neoplasia poco frecuente, siendo el tipo histológico más común el carcinoma de células escamosas de canal anal (CCECA).

Su incidencia ha aumentado un 2,7% anual entre 2001 y 2015 [5], debido al incremento de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), detectable hasta en el 80-85% de los casos. Otros factores de riesgo incluyen la inmunosupresión, el comportamiento sexual, la edad avanzada, el sexo femenino y el tabaquismo [6].

En 2024, se diagnosticaron alrededor de 56.400 casos de CCECA en el mundo [7], representando el 2% de las neoplasias gastrointestinales. Su incidencia en España se sitúa en 1-1.5 casos/100.000 habitantes/año [8].

Al diagnóstico, el 50% de los CCECA se encuentran localizados, el 36% presentan afectación regional y el 14% metastásis. El tratamiento del tumor localizado y localmente avanzado consiste en la combinación de radioterapia con quimioterapia (fluoropirimidina y mitomicina C o cisplatino). Con ello, se logran tasas de respuesta completa del 70-90%, una supervivencia libre de colostomía a los 5 años del 65-75%, y una SG del 65-80%, dependiendo del estadio y de las características del paciente [9-11]. A los 5 años, el 20% de los casos habrá recaído o progresado localmente y un 10-20% habrá desarrollado metástasis [10,11]. Por su parte, los pacientes con CCECA metastásico presentan una supervivencia a 5 años inferior al 20% [11], con una merma en su calidad de vida debido a sangrado, dolor abdominal y al desarrollo de sentimientos de estigmatización.

El ensayo fase II aleatorizado (InterAAct) estableció como tratamiento estándar de primera línea para el CCECA metastásico o localmente avanzado e inoperable la combinación de carboplatino y paclitaxel. Comparó este esquema con cisplatino-5-fluorouracilo y comunicó una mejoría en la SG (20m vs 12.3m; HR: 2.00; 95%IC: 1.15-3.47; P=0.014) con un perfil de toxicidad más favorable, aunque sin diferencias significativas en la SLP (8.1 vs 5.7m), ni en la tasa de respuesta objetiva (TRO) (59% vs 57%) [12].

Otras alternativas menos utilizadas son el esquema DCF (docetaxel-cisplatino-5-fluorouracilo) y los dobletes de platino con fluoropirimidinas.

Dada la inmunogenicidad de los tumores inducidos por el VPH, se está investigando la eficacia de la inmunoterapia en este tumor. El ensayo de fase II aleatorizado, que comparó la combinación de mDCF con o sin atezolizumab, no alcanzó su objetivo primario, con una SLP del 45% a los 12 meses, similar en ambos brazos [13]. El ensayo fase III ECOG-ACRIN 2176 explora la adición de nivolumab a carboplatino y paclitaxel, pero todavía no se han comunicado sus resultados [14].

En el contexto del CCECA refractario a la quimioterapia, la inmunoterapia con anti-PD1 ha demostrado una eficacia moderada [11]. Nivolumab logró una TRO del 24% y una mediana de SG de 11,5 meses en 37 pacientes [15]. Pembrolizumab mostró una TRO del 11% y una mediana de SG de 12 meses en 112 pacientes, con tasas de respuesta más

altas si expresaban PD-L1 ($CPS \geq 1$) [16]. Retifanlimab, en un fase II con 94 pacientes (POD1UM- 202), consiguió una TRO del 14% y una mediana de SG de 10,1 meses, sin que la expresión de PD-L1 predijera la respuesta [17].

Se han intentado mejorar los resultados de la inmunoterapia combinando nivolumab con el anti-CTLA4 ipilimumab [18], atezolizumab con el antiangiogénico bevacizumab [19] o avelumab con el anti-EGFR cetuximab [20] sin conseguir un claro beneficio.

A fecha de hoy no se ha identificado ningún biomarcador que ayude a optimizar la eficacia de la inmunoterapia en el CCECA.

En España, a pesar de la ausencia de opciones terapéuticas para el CCECA refractario a la quimioterapia, no tenemos aprobada ninguna inmunoterapia.

Retifanlimab (Zynyz®), es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado anti-PD-1 que potencia la actividad del sistema inmunitario al impedir la interacción de PD-1 con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). Estos ligandos se expresan en las células presentadoras de antígenos y también pueden ser expresados por células tumorales y/u otras células del microambiente tumoral, lo que inhibe las funciones de las células T. Retifanlimab se une al receptor PD-1, bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 y potencia la actividad de las células T, favoreciendo el reconocimiento y destrucción de las células tumorales [21].

Actualmente la guía NCCN recomienda retifanlimab-carboplatino-paclitaxel como tratamiento de primera línea del CCECA metastásico [22]. La guía ESMO, que es del año 2021, no contempla esta opción [10].

Retifanlimab en monoterapia cuenta con la aprobación de la EMA para el tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico o localmente avanzado recurrente que no son susceptibles de cirugía curativa o radioterapia.

5. EFICACIA

La solicitud de aprobación de retifanlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCECA metastásico o localmente recurrente e inoperable se basa en los resultados del ensayo clínico POD1UM-303/ InterAACT-2 [2, 23].

Se trata de un ensayo en fase III, doble ciego, controlado y multicéntrico. Se incluyeron pacientes con carcinoma de células escamosas de ano localmente avanzado/metastásico que no habían recibido terapia sistémica previa, edad ≥ 18 años y ECOG 0-1. Se permitió tanto la quimio-radioterapia concomitante como la terapia neoadyuvante o adyuvante previa, con la condición de que se hubieran completado ≥ 6 meses antes del inicio del estudio. También se admitieron pacientes con VIH bien controlado (recuento de $CD4^+ > 200/\mu L$ y carga viral indetectable). Se excluyeron los pacientes con tratamiento previo dirigido a PD-1 y PD-L1 [2,23].

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir quimioterapia con carboplatino-paclitaxel más retifanlimab o placebo. El tratamiento consistió en

carboplatino-paclitaxel a dosis estándar los días 1, 8 y 15, cada 28 días y retifanlimab 500 mg o placebo cada 4 semanas durante 6 meses. Posteriormente, continuaron con monoterapia de retifanlimab o placebo durante otros 6 meses hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o pérdida de seguimiento. Tras la progresión, los pacientes del grupo de placebo pudieron recibir monoterapia con retifanlimab [23].

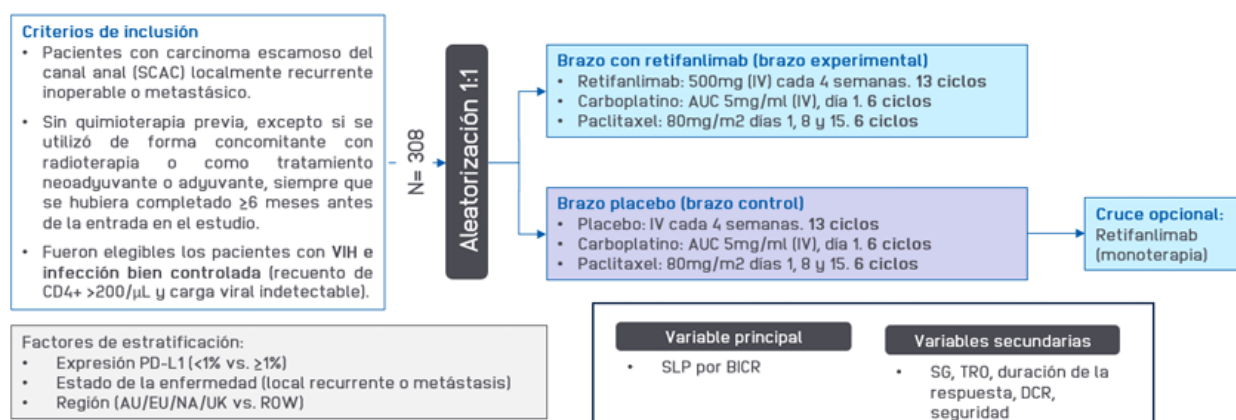


Figura 1. Diseño del ensayo clínico POD1UM-303/InterAACT 2

Los pacientes se estratificaron en función de la expresión de PD-L1 ($<1\%$ vs $\geq 1\%$), estadio de la enfermedad (recurrencia local vs metástasis) y área geográfica.

La variable principal fue la SLP evaluada por un comité central independiente. Como variables secundarias se consideraron la SG, la TRO, la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la seguridad.

Los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por intención de tratar (ITT).

Características de la población

Entre noviembre de 2020 y julio de 2023 se incluyeron 308 pacientes, de los que 154 fueron asignados a retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y otros 154 a placebo-carboplatino-paclitaxel. Durante el período de cruce, 69 (45%) de los 154 pacientes del grupo placebo-carboplatino-paclitaxel recibieron monoterapia con retifanlimab.

Las características basales clínicas y del tumor estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento (tabla 1). De los 308 pacientes, 222 (72%) eran mujeres y 86 (28%) eran hombres. Seis (4%) de los 154 pacientes del grupo de retifanlimab- carboplatino-paclitaxel, y cinco (3%) del grupo de placebo-carboplatino-paclitaxel, eran VIH positivos. La mayoría de las muestras tumorales presentaban una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (90% de los pacientes del grupo retifanlimab-carboplatino-paclitaxel, y 91% del grupo placebo-carboplatino-paclitaxel) [22].

	Retifanlimab más carboplatino- paclitaxel (n=154)	Placebo más carboplatino- paclitaxel (n=154)
Edad, años	62 (29-86)	61 (35-84)
Sexo		
Mujer	104 (68%)	118 (77%)
Hombre	50 (32%)	36 (23%)
Raza		
Blanca	132 (86%)	137 (89%)
Negra o afroamericana	3 (2%)	2 (1%)
Asiática	10 (6%)	8 (5%)
Otra	3 (2%)	2 (1%)
Ubicación geográfica		
Australia, la UE, América del Norte o el Reino Unido	146 (95%)	146 (95%)
Resto del mundo	8 (5%)	8 (5%)
Radioterapia previa	104 (68%)	113 (73%)
Enfermedad recurrente local	28 (18%)	27 (18%)
Enfermedad metastásica*	126 (82%)	127 (82%)
Hígado	55 (36%)	56 (36%)
ECOG PS 0	82 (53%)	86 (56%)
VIH positivo	6 (4%)	5 (3%)
Estado de VPH†		
Positivo	29 (19%)	28 (18%)
Negativo	3 (2%)	4 (3%)
Desconocido o perdido	122 (79%)	122 (79%)
Estado de P16‡		
Positivo	76 (49%)	74 (48%)
Negativo	16 (10%)	15 (10%)
Indeterminado o perdido	62 (40%)	65 (42%)
Estado de expresión de PD-L1 ≥1%***	139 (91%)	140 (91%)

Los datos son la mediana (rango) o n (%). ECOG PS= *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*. VPH=virus del papiloma humano. PD-L1=ligando de muerte programada 1. *Factor de estratificación. †Muestras disponibles de pruebas locales. ‡Muestras disponibles de pruebas centrales.**La expresión de PD-L1 <1 también incluye a pacientes con tejido tumoral no evaluable; los datos de expresión de PD-L1 no estaban disponibles para tres pacientes en el grupo de retifanlimab más carboplatino-paclitaxel y para siete en el grupo de placebo más carboplatino-paclitaxel.

Tabla 1. Características basales de la población incluida en el estudio

Eficacia

La mediana de SLP fue significativamente mayor en el grupo de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel que en el de placebo-carboplatino-paclitaxel (9,3 meses [IC del 95 %: 7,5-11,3] frente a 7,4 meses [IC del 95 %: 7,1-7,7]; HR 0,63 [IC del 95 %: 0,47-0,84]; p = 0,0006), con una mediana de seguimiento de 7,6 y 7,1 meses respectivamente (figura 2). Se observó un beneficio constante a favor de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel en todos los subgrupos predefinidos con suficientes pacientes para la comparación [23] (figura 3).

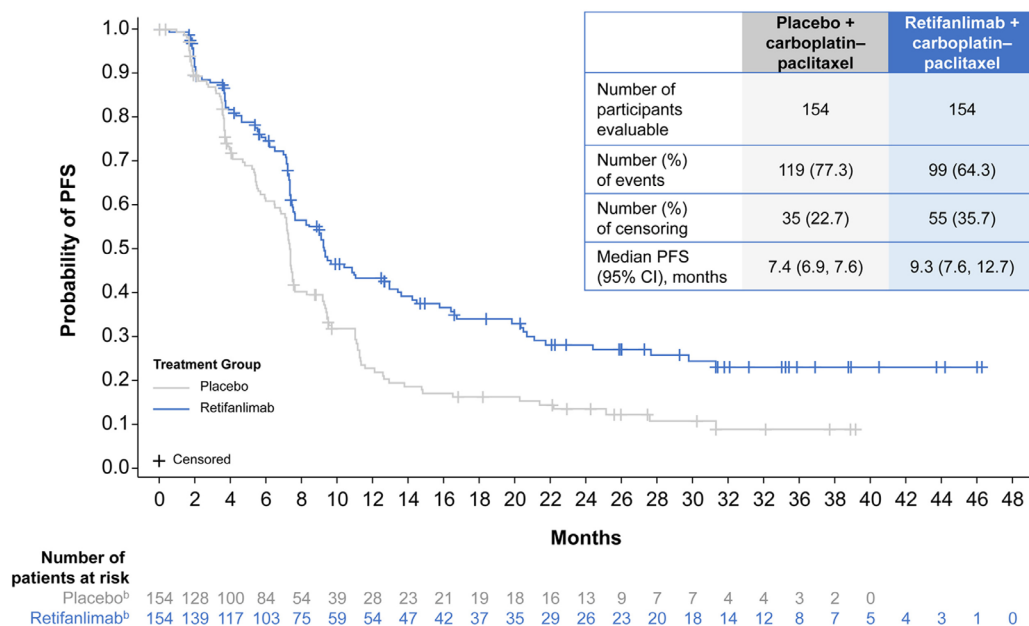


Figura 2. Supervivencia Libre de Progresión

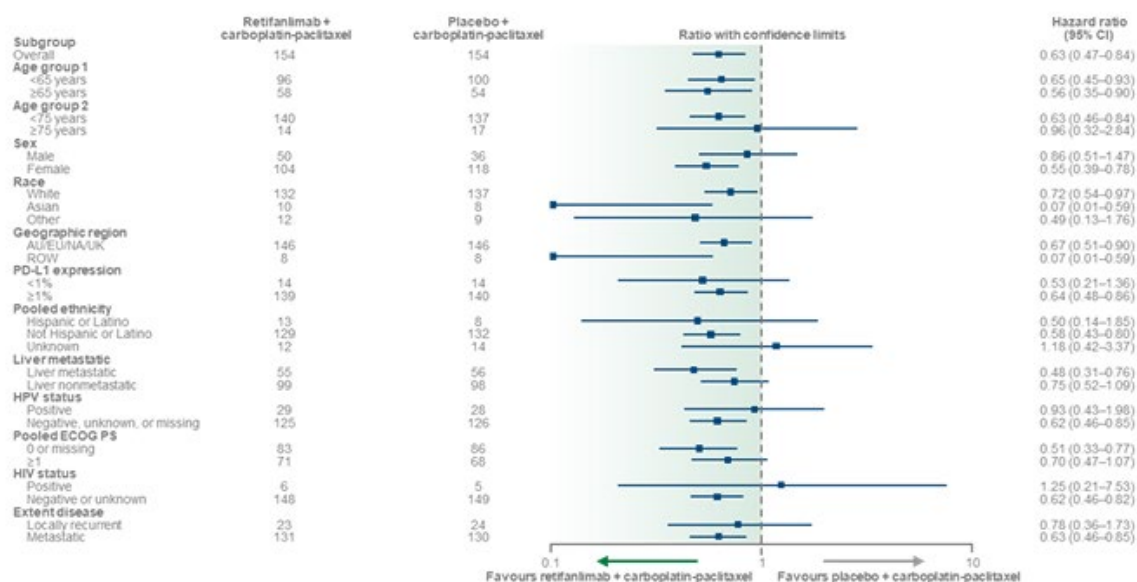


Figura 3. Análisis de subgrupos de la Supervivencia Libre de Progresión

Recientemente se han publicado los resultados finales del análisis de SG [2]. Se observó una mejoría significativa en la SG con retifanlimab-carboplatino paclitaxel en comparación con placebo-carboplatino-paclitaxel (HR 0,75, IC del 95 %: 0,55-1,01; p = 0,0305) (Figura 4a). Las dos curvas se separaron a partir de los 6 meses y se mantuvieron así hasta el final del seguimiento. La mediana estimada de SG en los grupos de retifanlimab-carboplatino paclitaxel y placebo-carboplatino-paclitaxel fue de 32,8 meses (IC del 95 %: 25,7-44,5) y 22,2 meses (IC del 95 %: 15,7-27,2), respectivamente. En el análisis exploratorio de subgrupos planificado previamente, se observó un beneficio en la SG a

favor de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel en todos los subgrupos predefinidos con un número suficiente de pacientes para la comparación (Figura 4B) [2].

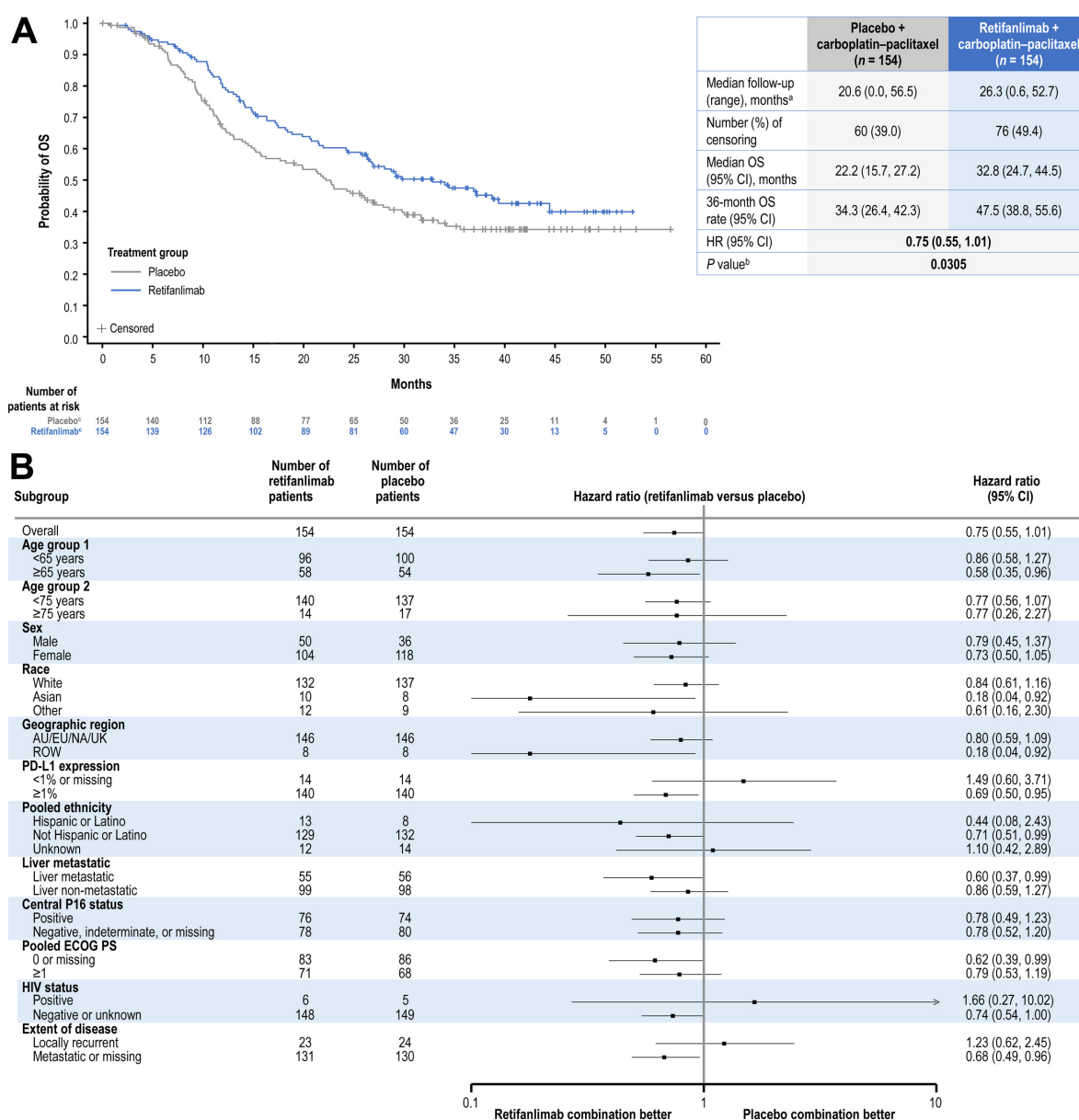


Figura 4. A: Supervivencia global.**B:** análisis de subgrupos

Tras la progresión, 69 (45%) pacientes del grupo placebo-carboplatino-paclitaxel recibieron monoterapia con retifanlimab. Esto obligó a realizar un análisis de la SG ajustarla por el cruce de tratamiento. Para ello, se utilizaron dos modelos, el RPSFT [24] y el IPCW [25] y en ambos casos se demostró un beneficio en la SG a favor de retifanlimab más carboplatino-paclitaxel (modelo RPSFT: HR 0,63, IC del 95 %: 0,47-0,86; p=0,0017 (Figura 5A); modelo IPCW: HR 0,53, IC del 95 %: 0,36-0,79; p<0,0001) (Figura 5B) [2].

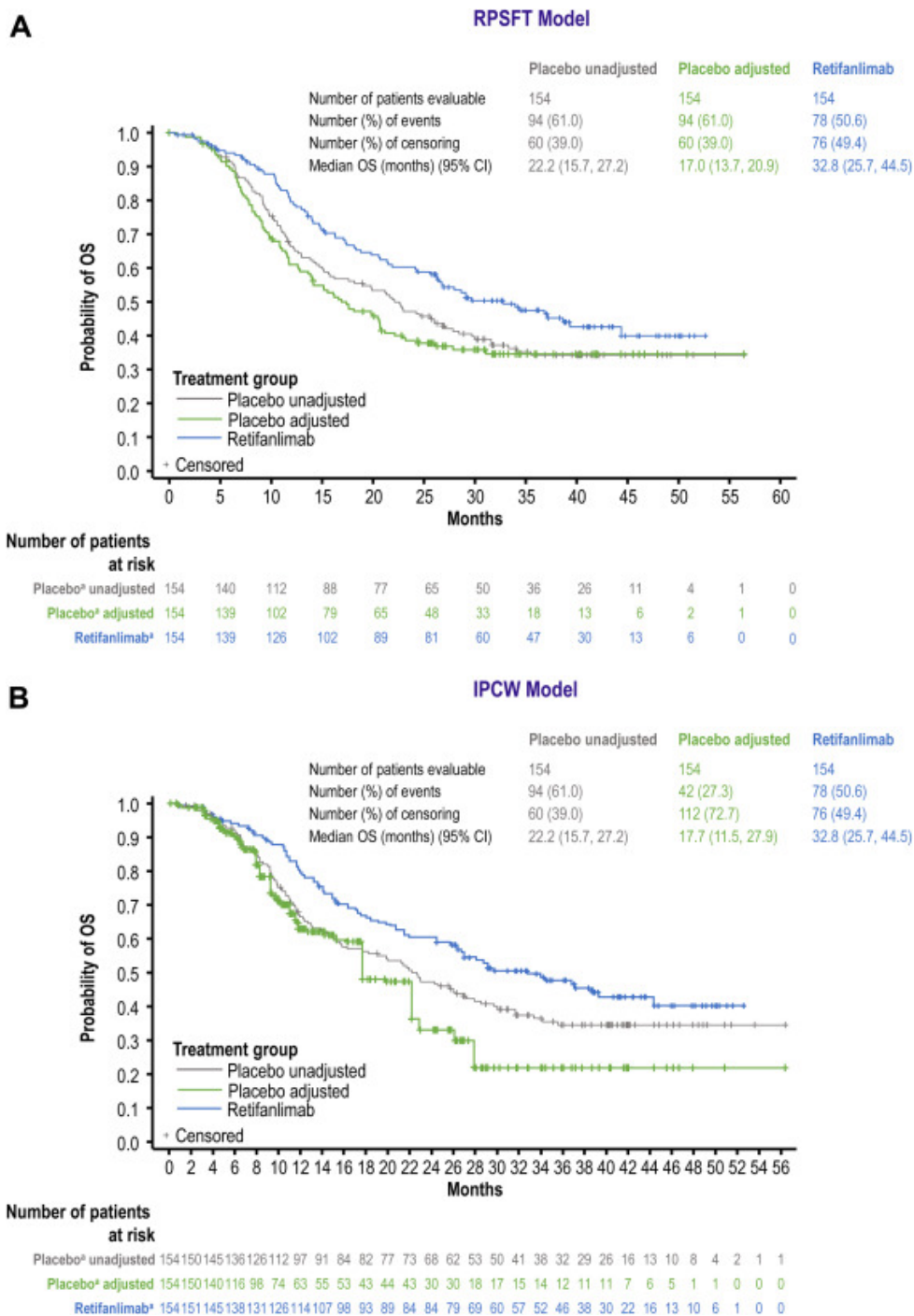


Figura 5. Supervivencia global ajustada por cruce utilizando (A) el modelo de tiempo de falla de estructura que preserva el rango (RPSFT) y (B) el modo de ponderación de probabilidad inversa de censura (IPCW).

La TRO fue del 56,5 % en el el brazo de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y del 44,8 % en el brazo de placebo-carboplatino-paclitaxel ($P=0,0138$) (Tabla 2). Las tasas de DCR fueron más altas con retifanlimab-carboplatino-paclitaxel que con placebo-carboplatino-paclitaxel (87% vs 80%), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

	Grupo A: Placebo + QT (n=154)	Grupo B: Retifanimab + QT (n=154)
TRO, %	44,2 (IC 95%: 36,2 – 52,4)	55,8 (IC 95%: 47,6 – 63,8)
p-valor	0,013	
RC, N, (%)	21 (14%)	34 (22,1%)
RP, N, (%)	47 (31%)	52 (34%)
EE, N, (%)	52 (34%)	45 (29%)
mDOR (meses)	7,2 (IC 95%: 5,6 – 9,3)	14,0 (IC 95%: 8,6 – 22,2)
TCE (%)	79,9 (IC 95%: 72,7 – 85,9)	87 (IC 95%: 80,7 – 91,9)

TRO, tasa objetiva de respuesta; RP respuesta parcial; RC, respuesta completa; EE: enfermedad estable; TCE, tasa de control de la enfermedad; mDOR, mediana de duración de la respuesta.

Tabla 2. Tasa de respuestas

Después de un tiempo de seguimiento medio de 11,3 meses para retifanimab-carboplatino-paclitaxel y 5,8 meses para placebo-carboplatino-paclitaxel, la mediana de DR fue de 14,7 meses (IC del 95 %: 9,2-22,5) y 7,2 meses (IC del 95 %: 5,6-9,3), respectivamente.

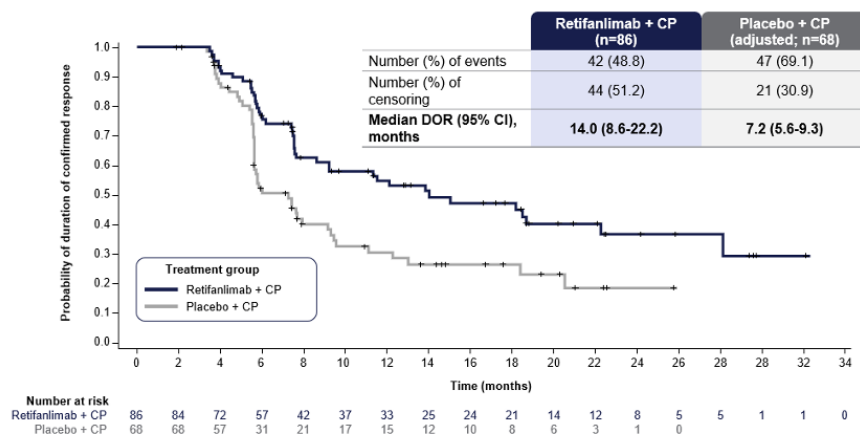


Figura 6. Duración de la respuesta

Se pasaron a los pacientes 3 cuestionarios de calidad de vida al inicio del estudio y en la semana 24: European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-C30), EuroQoL-5D y Quality of Life Questionnaire for Anal Cancer (QLQ-ANL27). Los resultados de calidad de vida, pese a ser exploratorios, muestran que la adición de retifanimab a la quimioterapia tenía un escaso impacto en la calidad de vida (Figuras 7 y 8)

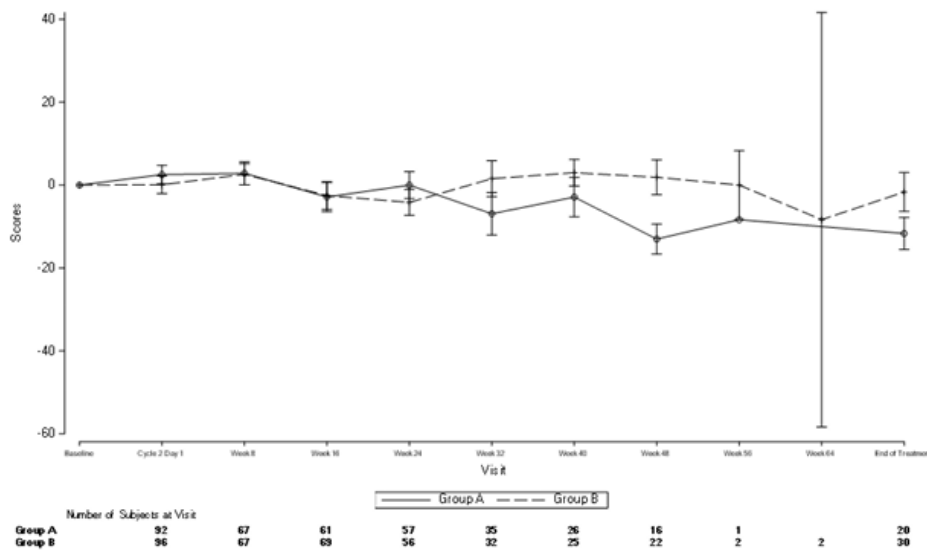


Figura 7. Resultados del análisis de calidad de vida (EORTC-QLQ-C30)

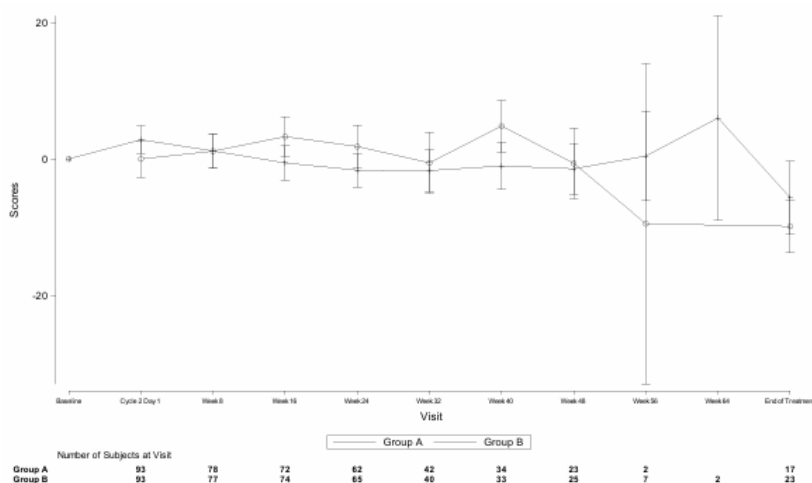


Figura 8. Resultados del análisis de calidad de vida (EuroQol-5D VAS)

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es su reducido tamaño muestral, que refleja la rareza de la enfermedad. Esto dificulta la interpretación de los resultados de algunos de los análisis de subgrupos, como es el caso de la supuesta falta beneficio para los pacientes VIH positivos, que podría deberse al pequeño número de eventos registrados. Por otra parte, en el ensayo se incluyeron pacientes con cáncer de células escamosas de ano, sin que se especifique en la descripción de las características de la población del estudio qué proporción se originaba en margen anal y cuál en canal anal. Aunque el comportamiento y la respuesta al tratamiento es similar, la solicitud de aprobación del retifanlimab se refiere exclusivamente al canal anal, por lo que podría tener interés conocer este dato.

Un aspecto a considerar es que, mientras en el brazo de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel todos los pacientes recibieron tratamiento y se consideraron para el análisis de eficacia y seguridad, en el brazo placebo-carboplatino-paclitaxel hubo dos pacientes asignados que no recibieron tratamiento. Estos pacientes se excluyeron del análisis de seguridad pero no del análisis de eficacia por intención de tratar, lo que pudo lastrar a la baja los resultados del grupo control.

Una fortaleza del ensayo es que el grupo control recibió el tratamiento estándar del CCECA metastásico. Aunque las comparaciones entre estudios tienen limitaciones, la población de pacientes incluida en este ensayo fue similar a la del InterAACT, que fue el que estableció como tratamiento estándar la combinación carboplatino-paclitaxel. Además, los resultados obtenidos en el brazo del grupo control del ensayo POD1UM-303/InterAACT 2 fueron similares a los comunicados en el ensayo InterAACT, lo que confiere consistencia al ensayo.

6- SEGURIDAD

Se incluyeron un total de 306 pacientes en el análisis de seguridad, 154 de la rama de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y 152 de la de placebo-carboplatino-paclitaxel [23].

La mediana de infusiones de carboplatino fue de seis (rango 1–6) y la de paclitaxel de 15 (rango 1–18), sin diferencias entre los dos brazos de tratamiento. Se administró una mediana de nueve infusiones de retifanlimab (rango 1–13) en el brazo retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y de ocho infusiones de placebo (rango 1–13) en el brazo placebo-carboplatino-paclitaxel. Se observaron tasas similares de interrupción de la dosis de carboplatino-paclitaxel en ambos grupos (112 [73%] con retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y 111 [73%] con placebo-carboplatino-paclitaxel). La tasa de discontinuación del tratamiento con carboplatino-paclitaxel fue mayor en el grupo de retifanlimab (16 [10%] pacientes) que en el grupo de placebo (ocho [5%] pacientes), debido principalmente al aumento de las toxicidades inmunológicas.

Se comunicaron eventos adversos grado ≥ 3 en 128 (83%) pacientes tratados con retifanlimab-carboplatino-paclitaxel vs 114 (75%) del brazo con placebo-carboplatino-paclitaxel (tabla 3). Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron, respectivamente, 25 (16%) vs 10 (7%). En cuanto a los efectos adversos inmunorelacionados, se observaron en 75 (49%) pacientes del grupo de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y en 40 (26%) pacientes del grupo tratado con placebo-carboplatino-paclitaxel. La mayoría de estos eventos fueron de grado 1-2 y no requirieron interrupción, retraso ni suspensión de la dosis.

Se produjeron cuatro eventos adversos mortales en el grupo de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel, uno de los cuales (pancitopenia) se atribuyó a retifanlimab por el investigador. Se desarrolló un evento adverso mortal en el grupo de placebo más carboplatino-paclitaxel, aunque sin que tuviera relación con el tratamiento.

Los eventos adversos que llevaron a la interrupción definitiva del tratamiento ocurrieron en el 11% y el 3% de los pacientes de los grupos de retifanlimab-carboplatino-paclitaxel y placebo-carboplatino-paclitaxel, respectivamente.

	Retifanlimab plus carboplatin- paclitaxel (n=154)	Placebo plus carboplatin- paclitaxel (n=152)	Total (n=306)
Treatment duration, months	7.4 (0.03–14.6)	6.8 (0.03–14.6)	7.2 (0.03–14.6)
Patients with any adverse events	154 (100%)	152 (100%)	306 (100%)
Patients with grade ≥ 3 adverse events	128 (83%)	114 (75%)	242 (79%)
Deaths	4 (3%)*	1 (1%)†	5 (2%)
Patients with serious adverse events	73 (47%)	59 (39%)	132 (43%)
Treatment-related serious adverse events	25 (16%)	10 (7%)	35 (11%)
Immune-related adverse events	75 (49%)	40 (26%)	115 (38%)
Adverse events leading to discontinuation of retifanlimab or placebo	17 (11%)	4 (3%)	21 (7%)

Data are median (range) or n (%). *Events were metastases to peritoneum (n=1), pancytopenia (n=1), pneumonia (n=1), and sepsis (n=1). †Fatal pneumonia.

Tabla 3. Resumen de los eventos adversos

Los eventos adversos más habituales ($\geq 15\%$) se resumen en la tabla 4. En el grupo tratado con retifanlimab-carboplatino-paclitaxel se notificaron con más frecuencia diarrea, astenia y neutropenia..

Término preferido MedDRA	Retifanlimab + carboplatino–paclitaxel (n=154) Cualquier grado / Grado ≥ 3	Placebo + carboplatino– paclitaxel (n=152) Cualquier grado / Grado ≥ 3	Total (N=306) Cualquier grado
Anemia	102 (66%) / 30 (20%)	106 (70%) / 31 (20%)	208 (68%)
Náuseas	87 (57%) / 3 (2%)	87 (57%) / 6 (4%)	174 (57%)
Alopecia	79 (51%) / 4 (3%)	75 (49%) / 4 (3%)	154 (50%)
Neutropenia	73 (47%) / 54 (35%)	67 (44%) / 45 (27%)	140 (46%)
Diarrea	75 (49%) / 8 (5%)	61 (40%) / 9 (6%)	136 (44%)
Astenia	73 (47%) / 6 (4%)	60 (40%) / 5 (3%)	133 (44%)
Estreñimiento	55 (36%) / 1 (1%)	61 (40%) / 1 (1%)	116 (38%)
Fatiga	45 (29%) / 3 (2%)	50 (33%) / 6 (4%)	95 (31%)
Neuropatía periférica	46 (30%) / 5 (3%)	46 (30%) / 2 (1%)	92 (30%)
Disminución del apetito	37 (24%) / 3 (2%)	39 (26%) / 3 (2%)	76 (25%)
Recuento de neutrófilos disminuido	42 (27%) / 26 (17%)	34 (22%) / 13 (9%)	76 (25%)
Vómitos	38 (25%) / 4 (3%)	31 (20%) / 6 (4%)	69 (23%)
Trombocitopenia	22 (14%) / 4 (3%)	31 (20%) / 5 (3%)	53 (17%)
Edema periférico	21 (14%) / 0	28 (18%) / 1 (1%)	49 (16%)
Prurito	37 (24%) / 1 (1%)	10 (7%) / 0	47 (15%)
Artralgia	25 (16%) / 2 (1%)	21 (14%) / 0	46 (15%)

Notas: MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.; Evento adverso: cualquier acontecimiento adverso notificado por primera vez o empeoramiento de uno preexistente, desde la primera dosis del tratamiento hasta 90 días tras la última administración de retifanlimab/placebo o de quimioterapia.

Tabla 4. Eventos adversos más frecuentes ($\geq 15\%$)

Los eventos adversos inmunorrelacionados más comunes fueron hipotiroidismo y neuropatía sensorial periférica (Tabla 5). No se observó pérdida del control del VIH ni infecciones oportunistas entre los pacientes con VIH positivo.

Término preferido MedDRA, n (%)	Placebo-carboplatino-paclitaxel (n = 152)	Retifanlimab-carboplatino-paclitaxel (n = 154)
Hypothyroidism	6 (3.9)	22 (14.3)
Peripheral sensory neuropathy	15 (9.9)	17 (11.0)
Diarrhea	5 (3.3)	13 (8.4)
Hyperthyroidism	2 (1.3)	12 (7.8)
Pruritus	3 (2.0)	11 (7.1)
Adrenal insufficiency	0	8 (5.2)
Rash maculo-papular	3 (2.0)	3 (1.9)
Rash	3 (2.0)	2 (1.3)
Pneumonitis	3 (2.0)	1 (0.6)

MedDRA= Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

Tabla 5. Eventos adversos inmunorrelacionados con incidencia $\geq 2\%$

Entre los 69 pacientes que recibieron monoterapia con retifanlimab tras el cruce de brazos, no se produjeron muertes, eventos graves relacionados con retifanlimab ni eventos adversos que provocaran la interrupción de la infusión de retifanlimab (tabla 6). Se notificaron eventos relacionados con el sistema inmune en 14 (20%) pacientes; la mayoría fueron de grado 1 o 2. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en dos (3%) pacientes, y todas fueron de grado 1 o 2.

Participantes (n [%]) con:	Retifanlimab monoterapia (N = 69)
Pacientes con cualquier evento adverso	58 (84)
Pacientes con evento adverso relacionado con retifanlimab	26 (38)
Pacientes con un evento adverso serio	16 (23)
Pacientes con evento adverso de grado ≥ 3	23 (33)
Pacientes con un evento adverso mortal	0 (0,0)
Pacientes con un evento adverso grave relacionado con retifanlimab	0 (0,0)
Pacientes con evento adverso grado ≥ 3 relacionado con retifanlimab	3 (4)
Interrupción de la infusión de retifanlimab por EA	0 (0,0)
Pacientes en los que se interrumpió una dosis de retifanlimab debido a un EA	14 (20)
Discontinuación permanente del tratamiento con retifanlimab por EA	1 (1)

Tabla 6. Resumen de los eventos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAEs) en la población de seguridad durante el periodo de cruce del estudio POD1UM-303/InterAACT 2 (fecha corte abril 2024)

En resumen, la combinación retifanlimab-carboplatino-paclitaxel fue bien tolerada. A pesar de asociarse a una mayor tasa de eventos adversos graves, de grado 3 o superior, estas toxicidades fueron manejables con medidas estándar y la administración de carboplatino-paclitaxel no se vio comprometida. Además, los datos de seguridad en el periodo de cruce fueron similares a lo esperado para la monoterapia con anti-PD-1 y anti-PD-L1.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

- El 26/2/26 se asignó a retifanlimab una puntuación provisional ESMO-MCBS de 2 [4]. Esta puntuación se basa en los datos de SLP, ya que en el momento de la evaluación no se disponía de los datos maduros de SG ni de calidad de vida [22]. Dado que actualmente ya se dispone de esa información [2], cabe esperar que en los próximos meses se comunique la puntuación definitiva ESMO-MCBS.
- El 15 de mayo de 2025, la FDA aprobó retifanlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea para adultos con CCECA localmente recurrente inoperable o metastásico, y como monoterapia para adultos con CCECA localmente recurrente o metastásico cuya enfermedad progresó tras quimioterapia basada en platino o que no la toleraron (1).
- El 5 de marzo de 2026, la Comisión Europea (EMA) autorizó retifanlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CCECA metastásico o localmente recurrente e inoperable. A diferencia de la FDA, la EMA no aprobó su indicación en monoterapia (3).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El ensayo POD1UM-303/InterAACT 2 evaluó la adición de retifanlimab o placebo a la quimioterapia basada en carboplatino-paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCECA metastásico o localmente recurrente e inoperable. Se trata de una patología poco frecuente en la que el tratamiento estándar (carboplatino-paclitaxel) aporta un beneficio limitado con una SLP de 7-8 meses, una tasa de respuestas objetivas del 44-59% y una mediana de SG de 20-22 meses [2,12]. Por tanto, el estudio se plantea en un escenario con necesidades terapéuticas no cubiertas.

El ensayo POD1UM-303/InterAACT 2 alcanzó su objetivo principal, que era el aumento de la SLP medida por un comité central independiente, con una mediana de 9,3 meses versus 7,4 meses para las ramas de retifanlimab y placebo respectivamente (HR 0,63; 95%IC: 0,47-0,84; $p=0,0006$). En cuanto a los objetivos secundarios, también favorecieron a la rama de retifanlimab: 1) La SG fue de 32.8 meses versus 22.2 meses (HR: 0.75; 95%IC: 0.55-1.01; $p=0.03$). 2). La TRO medida por un comité independiente fue de 55.8% vs 44.2% ($p=0.013$). 3) La duración de la respuesta de 14.7 versus 7,2 meses. 4) La tasa de control de enfermedad fue 87% vs 79.9%. 5) Seguridad: Aunque

retifanlimab-carboplatino-paclitaxel se asoció a una mayor tasa de eventos adversos, estas toxicidades fueron manejables con medidas estándar.

A la hora de considerar los datos de la SG, debe tenerse en cuenta que se permitió que los pacientes del brazo placebo pudieran recibir retifanlimab tras la progresión, lo que sucedió en 69 (45%) de los 152 pacientes incluidos en dicho brazo. Esto es algo positivo para el paciente ya que no se le priva de la posibilidad de recibir el tratamiento experimental y, además, favorece el reclutamiento del ensayo. Sin embargo, desde el punto de vista estadístico, puede reducir las diferencias en la SG entre los brazos del ensayo. Por ello, se realizaron análisis de SG adicionales, ajustados por el cruce, utilizando dos métodos bien establecidos y complementarios para abordar el posible impacto del cambio de tratamiento. En ambos modelos se observó un beneficio a favor de retifanlimab, con un importante descenso de la HR: modelo RPSFT: HR 0,63, IC del 95 %: 0,47-0,86; $p = 0,0017$; modelo IPCW: HR 0,53, IC del 95 %: 0,36-0,79; $p < 0,0001$) [2].

Otros aspectos adicionales a señalar son: 1) no se pudo identificar ningún biomarcador ni característica de los pacientes que permitiera optimizar la eficacia del tratamiento. 2) La adición de retifanlimab no impactó negativamente en la calidad de vida frente a placebo

En el escenario de la quimio-inmunoterapia de primera línea para la efemedad metastásica o recurrente inoperable, los estudios son muy escasos debido a la baja incidencia de este tumor. Existe un ensayo en fase III, que está en marcha, cuyo objetivo es evaluar si después de 6 meses de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel, el mantenimiento con nivolumab durante 24 meses es mejor que placebo [14]. Además, se disponen de los resultados de un ensayo fase II aleatorizado que examinó si añadir atezolizumab al esquema mDCF mejoraba la eficacia, pero los resultados fueron negativos [13].

Así pues, la única estrategia que ha permitido mejorar significativamente los resultados que obtiene la quimioterapia con carboplatino-paclitaxel ha sido la adición de retifanlimab a esta combinación. Cabe destacar que este esquema contempla la administración de retifanlimab exclusivamente durante 13 ciclos, lo que limita los costes del tratamiento.

Actualmente, no disponemos de ninguna inmunoterapia aprobada en España para la primera línea del CCECA metastásico ni para la enfermedad localmente recurrente no resecable, por lo que retifanlimab vendría a satisfacer una necesidad no cubierta en el CECCA metastásico.

Por tanto, retifanlimab en combinación con carboplatino y paclitaxel constituye una opción terapéutica válida en primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de células escamosas de canal anal metastásico o localmente recurrente no subsidiario de rescate quirúrgico. Este fármaco debe incorporarse a la cartera del sistema nacional de salud (SNS), dado su impacto favorable en la SLP y la SG frente al tratamiento de quimioterapia estándar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- FDA approves retifanlimab-dlwr with carboplatin and paclitaxel and as a single agent for squamous cell carcinoma of the anal canal <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-retifanlimab-dlwr-carboplatin-and-paclitaxel-and-single-agent-squamous-cell-carcinoma?utm>
- 2- Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, Ben Abdelghani M, Morano F, Roy A, 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* 2026; May 5:S0923-7534(26)00176-6. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.04.016>.
- 3- EMA. Zynyz (retifanlimab). CHMP summary-positive-opinion-zynyz_en.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp_summary-positive-opinion-zynyz_en.pdf
- 4- ESMO-MCBS for solid tumors. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=552>) Acceso en Julio de 2026.
- 5- Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001–2015. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112:829–38. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz219>.
- 6- Gondal TA, Chaudhary N, Bajwa H, Rauf A, Le D, Ahmed S. Anal cancer: the past, present and future. *Curr Oncol.* 2023;30:3232. <https://doi.org/10.3390/curroncol30030246>.
- 7- GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization 2026. [Internet]. [cited 2026 July 26]. <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-cancers/10/anus>. Acceso Julio 2026
- 8- ECIS: Cancer in European Countries: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/data-explorer/#/estimates>
- 9- Morales, M.G., Montes, A.F., Fernández-Plana, J. et al. SEOM–GEMCAD–TTD clinical guidelines for anal cancer (2025). *Clin Transl Oncol* 2026;28:1138–1150. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-04163-x>
- 10- 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;32:1087– 100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.015>.
- 11- Fernando S, Morris V, Yu J, Eng C, Lessans S, Rao S. Updates on Management of Anal Cancer: A New Era Has Begun. . *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2026 Jun;46(3):e516572. doi: 10.1200/EDBK-26-516572. Epub 2026 May
- 12- 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;38:2510–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03266>.

- 13- Kim S., François E., André T., et al.: SCARCE (PRODIGE 60): atezolizumab plus modified docetaxel, cisplatin and fluorouracil (mDCF) in advanced squamous cell anal carcinoma . Ann. Oncol. 2023; 34 (2): pp. S224-S225.
- 14- Roth MT, Catalano PJ, Ciombor KK, et al: A randomized phase III study of immune checkpoint inhibition with chemotherapy in treatment-naïve metastatic anal cancer patients: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (EA2176). J Clin Oncol 2021; 39:TPS3614.
- 15- Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017;18:446–53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30104-3)
- 16- Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, Kao S, Nielsen D, Italiano A, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7:446–54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00382-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00382-4)
- 17- Rao S, Anandappa G, Capdevila J, Dahan L, Evesque L, Kim S, et al. A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in patients with squamous carcinoma of the anal canal who have progressed following platinum-based chemotherapy (POD1UM-202). ESMO Open. 2022;7:100529. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100529>.
- 18- Morris VK, Ciombor KK, Xiao L, Ochieng JK, Marmonti E, Polite B, et al: NCI9673 (part B): ETCTN randomized phase II study of nivolumab with or without ipilimumab in refractory, metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 2026;44:497-507.
- 19- Morris VK, Liu S, Lin K, Prasad S, Mahvash A, Bhosale P et al: Phase II trial of atezolizumab and bevacizumab for treatment of HPV-Positive unresectable or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Clin Cancer Res 2025;31:1657-1666.
- 20- Lonardi S, Prete AA, Morano F, Messina M, Formica V, Corsi DS, et al: Randomized phase II trial of avelumab alone or in combination with cetuximab for patients with previously treated, locally advanced, or metastatic squamous cell anal carcinoma: The CARACAS study. J Immunother Cancer 2021;9:e002996,
- 21-EMA. Zynyz (retifanlimab). SmPC. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product_information/zynyz-epar-product-information_en.pdf. Acceso en Julio de 2026.
- 22- NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. Anal cancer. V2.2026. April 7. 2026 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf. Acceso en Julio de 2026.
- 23- Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, Ben Abdelghani M, Morano F, Roy A, 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. Lancet 2025;405(10495):2144-2152. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00631-2.

24- Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 1991;20(8):2609-31. <https://doi.org/10.1080/03610929108830654>

25- Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00779.x>

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Consultant or Advisory Role: AMGEN, Roche, Astra-Zeneca, Servier, Viatrix
Speaking: Servier, Astellas, Roche, Astra-Zéneca
Research grant: AMGEN, Roche