

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-482/V1/15102026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Retifanlimab (ZYNYZ®) para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico o localmente avanzado recurrente que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia

Fecha de publicación: 15 de octubre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	12
5.- Grupo de expertos.....	14
6.- Referencias.....	15

1.- Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia cutánea primaria rara, de diferenciación neuroendocrina, caracterizada por un comportamiento clínico agresivo, elevada tendencia a la recurrencia y propensión precoz a la diseminación ganglionar y metastásica (1,2). Afecta principalmente a personas de edad avanzada, con mayor frecuencia en población de fototipo claro, y suele localizarse en áreas de piel expuestas a radiación ultravioleta (1-3). Clínicamente puede presentarse como una lesión nodular o en placa, eritematosa, violácea o de coloración similar a la piel, de crecimiento rápido y apariencia inespecífica, por lo que el diagnóstico clínico inicial puede ser difícil (1,2,4).

El diagnóstico definitivo requiere confirmación histopatológica e inmunohistoquímica. El CCM presenta habitualmente una morfología de tumor de células pequeñas y redondas, con diferenciación epitelial y neuroendocrina, por lo que debe distinguirse de otras neoplasias cutáneas primarias y de metástasis cutáneas de tumores neuroendocrinos, especialmente el carcinoma microcítico pulmonar (1,2,5). La expresión de citoqueratina 20, frecuentemente con patrón paranuclear puntiforme, junto con marcadores neuroendocrinos como cromogranina A, sinaptofisina o CD56, y la negatividad habitual para TTF-1, son elementos relevantes para establecer el diagnóstico diferencial (1,2,5). En casos con fenotipos inmunohistoquímicos atípicos, se han evaluado otros marcadores y técnicas moleculares para mejorar la distinción entre CCM y otros carcinomas neuroendocrinos extracutáneos (5).

El CCM representa menos del 1% de las neoplasias cutáneas malignas y se considera un tumor raro (1,2). Aunque su incidencia es baja, se ha descrito un incremento progresivo en las últimas décadas, probablemente en relación con el



envejecimiento poblacional, la exposición acumulada a radiación ultravioleta y la mejora de las técnicas diagnósticas y de registro (1-4,6). La base de datos europea RARECARE comunicó una incidencia bruta estimada de 0,13 casos por 100.000 habitantes en Europa en el periodo 1995-2002 (1). En la guía europea EDF/EADO/EORTC se describen tasas de incidencia variables en Europa, incluyendo 0,31 casos por 100.000 personas-año en Girona, España (2). En una revisión sistemática y metaanálisis sobre cáncer cutáneo en España, la incidencia estimada de CCM fue de 0,28 casos por 100.000 personas-año, si bien los autores destacaron la heterogeneidad de los estudios incluidos y la limitada disponibilidad de datos específicos para esta entidad (6).

La evidencia epidemiológica reciente confirma el incremento de la incidencia del CCM en estudios poblacionales. Una revisión sistemática publicada en *British Journal of Dermatology*, que incluyó 52 estudios de 24 países, concluyó que la incidencia del CCM está aumentando, con mayor incidencia en varones y peor supervivencia o mayor mortalidad asociada a sexo masculino, edad avanzada, inmunosupresión y estadios más avanzados al diagnóstico (3).

Los principales factores de riesgo descritos incluyen la edad avanzada, la exposición crónica a radiación ultravioleta, el fototipo claro, el sexo masculino, la inmunosupresión y la infección por poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) (1-3,7). En pacientes inmunodeprimidos, incluidos receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes con neoplasias hematológicas o infección por VIH, el riesgo de desarrollar CCM está aumentado (1,2,7). La asociación con inmunosupresión y la respuesta observada a la inmunoterapia apoyan la relevancia del sistema inmunitario en la biología de esta neoplasia (7).

Desde el punto de vista molecular, se reconocen dos vías principales de carcinogénesis: una asociada a la integración clonal del MCPyV y otra relacionada con daño inducido por radiación ultravioleta (1,2,7,8). La identificación del MCPyV y su integración clonal en el genoma tumoral fue descrita inicialmente por Feng et al., quienes detectaron secuencias virales en una proporción elevada de muestras de CCM y observaron integración viral clonal en varios tumores positivos, sugiriendo que la integración viral precedía a la expansión clonal tumoral (8). Los tumores asociados a MCPyV se caracterizan por expresión de antígenos virales, mientras que los tumores negativos para MCPyV suelen presentar elevada carga mutacional y firmas mutacionales relacionadas con radiación ultravioleta (1,2,7). En ambos subtipos se han descrito alteraciones de vías reguladoras del ciclo celular, especialmente relacionadas con la proteína del retinoblastoma, lo que contribuye a la proliferación tumoral (1,2,7).

El pronóstico del CCM está estrechamente condicionado por el estadio al diagnóstico. La guía ESMO–EURACAN describe una supervivencia global a 5 años de entre el 48% y el 63% para el conjunto de pacientes con CCM, con diferencias relevantes según la extensión de la enfermedad: aproximadamente 64% en pacientes sin metástasis, 51% en pacientes con afectación ganglionar regional, 68% en pacientes con tumor primario desconocido y 17%-29% en pacientes con metástasis a distancia (1).

El abordaje del CCM debe realizarse preferentemente en un entorno multidisciplinar con experiencia en tumores cutáneos raros. La guía ESMO–EURACAN recomienda que el diagnóstico y las decisiones terapéuticas se lleven a cabo por equipos multidisciplinarios especializados, y recuerda que los pacientes con cánceres raros deberían ser tratados, cuando sea posible, en centros vinculados a redes europeas de referencia como EURACAN (1). La evaluación inicial debe incluir exploración cutánea completa, valoración de áreas ganglionares regionales, confirmación histológica e inmunohistoquímica, evaluación de comorbilidades y estudio de extensión mediante técnicas de imagen (1,2).

En pacientes sin afectación ganglionar clínicamente detectable, las guías europeas recomiendan la biopsia selectiva del ganglio centinela como procedimiento de estadificación, siempre que el paciente sea candidato a tratamiento radical (1,2,9,10).

En la enfermedad localizada o locorregional, el tratamiento estándar se basa en la escisión quirúrgica del tumor primario con márgenes adecuados, la estadificación ganglionar mediante biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes clínicamente N0 y la radioterapia adyuvante según el estadio, el riesgo de recurrencia y las características

clínicas del paciente (1,2,9-11). En caso de afectación ganglionar, el manejo del territorio ganglionar puede incluir cirugía y/o radioterapia, de acuerdo con la extensión de la enfermedad y la valoración multidisciplinar (1,2,10,11). La radioterapia forma parte habitual del manejo multidisciplinar del CCM por su contribución al control locoregional, tanto en el contexto adyuvante como en pacientes seleccionados no candidatos a cirugía o en escenarios paliativos (11).

En pacientes con enfermedad localmente avanzada no susceptible de tratamiento local curativo o enfermedad metastásica, que sería el escenario terapéutico en el que se enmarca el presente informe, las guías europeas recomiendan la inmunoterapia dirigida al eje PD-1/PD-L1 como tratamiento sistémico de primera línea (1,2,7). La guía EDF/EADO/EORTC de 2022 establece que los anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 deben ofrecerse como tratamiento sistémico de primera línea en el CCM avanzado, y la guía ESMO–EURACAN de 2024 mantiene el papel central de la inmunoterapia en el algoritmo terapéutico de la enfermedad inoperable o metastásica (1,2), recomendando el tratamiento en primera línea con avelumab, retifanlimab, pembrolizumab o nivolumab (todos con nivel de evidencia III, A) (1). De estas opciones de tratamiento con inmunoterapia, en la Unión Europea están autorizadas avelumab (Bavencio®), en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCM metastásico (12), y más recientemente, retifanlimab (Zynyz®), un anticuerpo monoclonal IgG4 (inmunoglobulina G4) humanizado dirigido contra PD-1, en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia (13, 14). La tabla 1 recoge las opciones terapéuticas clínicamente relevantes en el ámbito de la indicación evaluada. El presente informe tiene por objeto evaluar el posicionamiento terapéutico de retifanlimab en la indicación autorizada.

2.- Datos sobre la autorización

Con base en el Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 19/04/2024 ha adoptado una Decisión para la autorización de Zynyz® (retifanlimab) en monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico o localmente avanzado recurrente que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento (Zynyz®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (13, 14).

El CCM es una enfermedad rara, y retifanlimab fue designado medicamento huérfano (15).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

3.- Discusión

La eficacia clínica y la seguridad de retifanlimab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía curativa o radioterapia fueron evaluadas en el estudio PODIUM-201, un ensayo clínico de fase II, abierto, multicéntrico, multirregional y de un solo brazo (13,14,16). El estudio incluyó pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía o radioterapia, con enfermedad medible, estado funcional ECOG 0-1 y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. Retifanlimab se administró a dosis de 500 mg por vía intravenosa cada 4 semanas, durante un máximo de 2 años o hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La variable principal fue la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada mediante revisión radiológica central independiente según RECIST v1.1 en la población no tratada previamente con quimioterapia. El estudio no contemplaba una hipótesis formal, si bien fue diseñado para descartar una TRO igual o inferior al 30%, considerando cumplido el objetivo primario si el límite inferior del IC 95% de la TRO superaba dicho umbral.

Entre las variables secundarias se incluyeron la duración de la respuesta, la tasa de control de la enfermedad, definida como la proporción de pacientes con respuesta objetiva o enfermedad estable durante al menos 6 meses, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la seguridad. Entre las variables exploratorias se incluyó la calidad de vida.

En el estudio PODIUM-201 se incluyeron 107 pacientes que recibieron al menos una dosis de retifanlimab y constituyeron la población evaluable de seguridad. De ellos, 101 no habían recibido quimioterapia previa y 6 eran refractarios a quimioterapia. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previa. Todos los pacientes del grupo refractario a quimioterapia habían recibido previamente un esquema con un compuesto de platino en combinación con etopósido. De los 101 pacientes que no habían recibido quimioterapia, 91 (90,1%) presentaban enfermedad en estadio IV y 10 (9,9%) enfermedad localmente avanzada recurrente e irrecsectable.

El análisis primario de eficacia se realizó en el conjunto de análisis completo ("full analysis set", FAS), constituido por los primeros 65 pacientes no tratados previamente con quimioterapia incluidos antes del 15 de octubre de 2020 y tratados con al menos una dosis de retifanlimab. Este punto de corte se definió para permitir que al menos 60 pacientes no tratados previamente con quimioterapia dispusieran de un seguimiento mínimo de 6 meses tras una respuesta confirmada. Posteriormente, se realizó un análisis actualizado en los 101 pacientes no tratados previamente con quimioterapia incluidos en el estudio.

La población principal para la evaluación de eficacia fue, por tanto, la población no tratada previamente con quimioterapia. La evaluación de la eficacia en la población global del estudio, que incluía tanto pacientes no tratados previamente con quimioterapia como pacientes refractarios a quimioterapia, se consideró exploratoria e incluyó la TRO, la duración de la respuesta, la tasa de control de la enfermedad, la supervivencia libre de progresión, el cambio en el tamaño tumoral y la supervivencia global.

El análisis principal de la población FAS, constituida por los primeros 65 pacientes no tratados previamente con quimioterapia, se realizó con fecha de corte de 21 de enero de 2022. De acuerdo con este análisis, la TRO fue del 52,3% (IC 95%: 39,5-64,9). La mejor respuesta global fue respuesta completa en 12 pacientes (18,5%) y respuesta parcial en 22 pacientes (33,8%). La tasa de control de la enfermedad fue del 61,5%, con 40 pacientes que presentaban respuesta objetiva o enfermedad estable mantenida, según la definición preespecificada de la variable. En el análisis actualizado con fecha de corte de 10 de marzo de 2023, realizado en los 101 pacientes no tratados previamente con quimioterapia incluidos en la población evaluable de seguridad, la TRO, evaluada mediante revisión radiológica central independiente según RECIST v1.1, fue del 53,5% (IC 95%: 43,3-63,5). La mejor respuesta global fue RC en 17 pacientes (16,8%) y RP en 37 pacientes (36,6%). La mediana de duración de la respuesta fue de 25,26 meses (IC 95%: 14,19-no estimable), con una mediana de seguimiento de 17,6 meses; 39 de las 54 respuestas (72,2%) se mantuvieron durante al menos 6 meses y 34 respuestas (63,0%) durante al menos 12 meses. La tasa de control de la enfermedad fue del 59,4% (IC 95%: 49,2-69,1). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12,65 meses (IC 95%: 7,33-24,87), con tasas de supervivencia libre de progresión a los 6 y 12 meses del 64% y 51%, respectivamente. La mediana de supervivencia global no se había alcanzado; con una mediana de seguimiento de 24,0 meses, habían fallecido 33 pacientes (32,7%) y 68 pacientes (67,3%) permanecían vivos y censurados para el análisis de supervivencia global. Las tasas estimadas de supervivencia global a los 6, 12, 24, 36 y 48 meses fueron del 88%, 79%, 68%, 65% y 65%, respectivamente. La reducción tumoral fue cualitativamente similar independientemente de la extensión de la enfermedad al inicio del estudio (enfermedad localmente avanzada frente a enfermedad metastásica). Los resultados comunicados por los pacientes se evaluaron como variables exploratorias mediante el EQ-5D-5L y el FACT-M. En el análisis actualizado, tanto las puntuaciones medias y medianas del EQ-5D-5L como la puntuación total media y mediana del FACT-M se mantuvieron relativamente estables durante el periodo de tratamiento. Estos resultados no sugieren un deterioro relevante de la calidad de vida durante el tratamiento. No obstante, deben interpretarse con cautela debido al carácter exploratorio de las evaluaciones, la ausencia de un grupo comparador y la posible pérdida de información

durante el seguimiento. En consecuencia, los resultados disponibles permiten describir la evolución de la calidad de vida durante el tratamiento, pero no demostrar un beneficio específico atribuible a retifanlimab ni establecer comparaciones frente a otras alternativas terapéuticas (14). Posteriormente, se publicaron los resultados finales de PODIUM-201, con fecha de corte de 1 de julio de 2024, correspondientes a los 101 pacientes no tratados previamente con quimioterapia. La TRO evaluada mediante revisión radiológica central independiente fue del 54,5% (IC 95%: 44,2-64,4), con respuesta completa en 18 pacientes (17,8%) y respuesta parcial en 37 pacientes (36,6%). La tasa de control de la enfermedad fue del 60,4% (IC 95%: 50,2-70,0). Con una mediana de seguimiento de las respuestas de 22,2 meses, la mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en los pacientes con respuesta completa y fue de 25,3 meses (IC 95%: 14,2-no estimable) en aquellos con respuesta parcial. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16,0 meses (IC 95%: 9,0-32,2), con una tasa estimada a los 12 meses del 54%. Con una mediana de seguimiento para la supervivencia global de 35,7 meses, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado y las tasas estimadas de supervivencia global a los 12, 24, 36 y 48 meses fueron del 79%, 67%, 63% y 58%, respectivamente (17).

Los resultados de eficacia evaluados por el investigador fueron consistentes con los obtenidos mediante revisión radiológica central independiente. En el análisis actualizado con fecha de corte de 10 de marzo de 2023, la TRO según la evaluación del investigador y criterios RECIST v1.1 fue del 59,4% (IC 95%: 49,2-69,1), con respuesta completa en 21 pacientes (20,8%) y respuesta parcial en 39 pacientes (38,6%). Según iRECIST, la TRO evaluada por el investigador fue del 61,4% (IC 95%: 51,2-70,9), con respuesta completa inmunológica en 22 pacientes (21,8%) y respuesta parcial inmunológica en 40 pacientes (39,6%). La mediana de duración de la respuesta evaluada por el investigador según RECIST v1.1 fue de 34,86 meses, y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,36 meses (IC 95%: 7,39-31,18). En conjunto, estos resultados apoyan la consistencia de la actividad antitumoral observada, si bien la evaluación por investigador mostró estimaciones numéricamente superiores a las obtenidas por revisión central independiente.

Se realizaron análisis exploratorios preespecificados de la TRO según sexo, edad, raza, etnia, estado funcional ECOG, estado de PD-L1, estado de MCPyV, región geográfica y estadio tumoral. Se observó actividad clínica con independencia del estado de PD-L1 o de MCPyV. También se observaron respuestas en todos los subgrupos de interés, incluidos los pacientes de edad avanzada, que constituyen el grupo con mayor riesgo de desarrollar CCM.

En conjunto, los resultados muestran una actividad antitumoral relevante de retifanlimab en pacientes con CCM avanzado o metastásico. El objetivo primario del estudio se consideró cumplido en el análisis principal de los primeros 65 pacientes, en el que la TRO fue del 52,3% (IC 95%: 39,5-64,9) y el límite inferior del intervalo de confianza superó el umbral preespecificado del 30%. Los resultados del análisis final de los 101 pacientes fueron consistentes con este resultado, con una TRO del 54,5% (IC 95%: 44,2-64,4).. Además, los análisis posteriores, incluido el análisis final con fecha de corte de 1 de julio de 2024, fueron consistentes con el análisis principal y confirmaron la frecuencia y durabilidad de las respuestas observadas, manteniéndose una TRO elevada y respuestas duraderas. Estos datos apoyan la existencia de un beneficio clínico relevante en términos de respuesta tumoral y duración de la respuesta, aunque deben interpretarse en el contexto de un estudio fase II, abierto y de un solo brazo, sin comparador directo y con variables principales basadas en respuesta tumoral.

Una limitación relevante del estudio PODIUM-201 es su diseño abierto, no aleatorizado y de un solo brazo, sin comparador concurrente. No obstante, esta limitación debe interpretarse en el contexto de la baja frecuencia del CCM, su curso clínico agresivo y las dificultades reconocidas para generar evidencia mediante ensayos aleatorizados de tamaño adecuado en esta enfermedad (14,18-21). En este sentido, el EPAR considera aceptable el diseño pivotal de un solo brazo, teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad, y la existencia de precedentes regulatorios en CCM (avelumab) (14). Esta consideración es coherente con la literatura, que describe el CCM como un tumor raro y agresivo, y con revisiones recientes que señalan las dificultades para generar evidencia clínica robusta en cánceres raros por el reducido tamaño muestral disponible (18-21). Por tanto, aunque el diseño de PODIUM-201 es aceptable desde el punto

de vista regulatorio y clínicamente razonable, la ausencia de aleatorización y de comparador directo limita la estimación de la magnitud del beneficio relativo de retifanlimab frente a las opciones disponibles.

Además del diseño de un solo brazo, debe considerarse que la variable principal de eficacia fue la TRO evaluada por revisión radiológica central independiente según RECIST v1.1. Aunque la TRO es una variable clínicamente relevante en enfermedad avanzada, especialmente cuando las respuestas son frecuentes y duraderas, constituye una variable subrogada y no permite, por sí sola, cuantificar el impacto del tratamiento sobre variables finales como la supervivencia global o la calidad de vida. En PODIUM-201, la duración de la respuesta, la SLP y la SG se evaluaron como variables secundarias, pero su interpretación está limitada por la ausencia de grupo control y por la madurez de los datos en el momento de los análisis disponibles. En particular, en el análisis actualizado de los 101 pacientes no tratados previamente con quimioterapia, la mediana de SG no se había alcanzado y una proporción relevante de pacientes permanecía censurada para este análisis, lo que limita la precisión de la estimación del beneficio a largo plazo. Además, aunque la regresión espontánea completa del CCM es infrecuente, ha sido descrita de forma ocasional en la literatura (21), lo que refuerza la necesidad de interpretar los resultados de respuesta tumoral en estudios sin grupo control dentro del conjunto de la evidencia disponible y junto con la duración de la respuesta observada. En este sentido, la durabilidad de las respuestas en PODIUM-201 constituye un elemento clave para apoyar la relevancia clínica de la actividad antitumoral de retifanlimab, más allá de la TRO aislada.

Otro aspecto a considerar es que el análisis primario de eficacia se realizó inicialmente sobre los primeros 65 pacientes no tratados previamente con quimioterapia incluidos antes del 15 de octubre de 2020, mientras que el análisis actualizado incorporó los 101 pacientes no tratados previamente con quimioterapia. La consistencia entre ambos análisis refuerza la solidez interna de los resultados, pero no elimina las limitaciones inherentes al diseño ni sustituye la necesidad de evidencia comparativa. Asimismo, los 6 pacientes refractarios a quimioterapia incluidos en el estudio fueron considerados en análisis exploratorios de la población global, por lo que la evidencia que sustenta la indicación y la estimación principal del efecto se basa fundamentalmente en pacientes no tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad avanzada.

Por otra parte, la aplicabilidad de los resultados a los pacientes inmunodeprimidos es limitada. La inmunosupresión constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CCM y se asocia a un peor pronóstico (21). Sin embargo, esta población de especial relevancia clínica fue, en general, excluida de PODIUM-201, con la excepción de los pacientes con infección por el VIH controlada. Únicamente se incluyó un paciente con infección por el VIH, por lo que la información disponible en este subgrupo es muy escasa (14). La exclusión de pacientes con inmunosupresión o infecciones virales crónicas limita la caracterización del balance beneficio-riesgo de retifanlimab en una población con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (23). Por tanto, el balance beneficio-riesgo debe valorarse de forma individualizada en pacientes con inmunosupresión, tal como establece la ficha técnica para los pacientes excluidos del programa clínico (13). En relación con la calidad de la ejecución del estudio, también debe tenerse en cuenta la elevada frecuencia de desviaciones del protocolo notificadas en PODIUM-201, observadas en el 98,5% de los pacientes del FAS no tratados previamente con quimioterapia y en el 93,5% de la población total. Estas desviaciones estuvieron motivadas principalmente por evaluaciones no realizadas o realizadas fuera de la ventana prevista. No obstante, únicamente se identificaron seis pacientes con desviaciones del protocolo consideradas clínicamente importantes y, de acuerdo con la valoración del EPAR, no se espera que estas desviaciones hayan tenido un impacto relevante sobre los resultados del estudio ni sobre su interpretación.

Los análisis de TRO por subgrupos fueron preespecificados, aunque de carácter exploratorio, y se realizaron en función de variables como sexo, edad, raza, etnia, estado funcional ECOG, estado de PD-L1, estado de MCPyV, región geográfica y estadio tumoral. Se observaron respuestas en los distintos subgrupos evaluados, incluidos los pacientes de edad avanzada, y la actividad clínica se describió con independencia del estado de PD-L1 o de MCPyV. No obstante, el tamaño muestral limitado y el carácter exploratorio de estos análisis impiden establecer conclusiones robustas

sobre diferencias de eficacia entre subgrupos o identificar factores predictivos de respuesta. Por tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela.

Aunque se observó actividad clínica con independencia del estado de PD-L1 o de MCPyV, los resultados actualizados mostraron una TRO numéricamente superior en los tumores PD-L1 positivos evaluados mediante *tumor proportion score* (TPS) frente a los PD-L1 negativos: 84,2% (IC 95%: 60,4-96,6) frente a 46,1% (IC 95%: 34,5-57,9), respectivamente. Esta tendencia fue coherente con lo descrito en el estudio pivotal de avelumab en CCM (24). Asimismo, en análisis post hoc combinando expresión basal de PD-L1 y estado de MCPyV, la TRO fue superior al 40% en todas las categorías, aunque numéricamente mayor en los subgrupos PD-L1 positivos y máxima en el subgrupo PD-L1 positivo/MCPyV positivo. Dado el carácter exploratorio o post hoc de estos análisis y el tamaño limitado de los subgrupos, estos resultados deben interpretarse con cautela y no permiten establecer biomarcadores predictivos definitivos.

También debe señalarse que los resultados comunicados por los pacientes se evaluaron como variables exploratorias. Las puntuaciones medias y medianas de EQ-5D-5L y FACT-M se mantuvieron relativamente estables durante el tratamiento, lo que no sugiere un deterioro relevante en los instrumentos exploratorios disponibles. Sin embargo, la ausencia de un grupo comparador, el carácter exploratorio de estas variables y la posible pérdida de información longitudinal limitan su capacidad para demostrar un beneficio específico de retifanlimab en calidad de vida frente a otras opciones.

En relación con la seguridad, la evaluación se apoyó tanto en la población específica de pacientes con CCM del estudio PODIUM-201 como en una población agrupada de pacientes con distintos tumores tratados con la dosis propuesta de 500 mg cada 4 semanas. En el EPAR, la población de seguridad específica de CCM incluyó 107 pacientes tratados con retifanlimab. La mediana de duración del tratamiento con retifanlimab fue corta, de 5,4 meses en la población global tratada con 500 mg cada 4 semanas, y de 10,3 meses en los 107 pacientes con CCM. Durante el procedimiento se aportó un análisis actualizado de seguridad con un seguimiento más prolongado, que incluyó datos de 144 pacientes tratados durante más de 12 meses (31,9%), entre ellos 49 pacientes con CCM. Dieciséis participantes de la población con CCM completaron el periodo máximo de tratamiento de 2 años o interrumpieron el tratamiento a criterio del investigador tras al menos 6 meses de tratamiento y una respuesta confirmada. En la fecha de corte actualizada de los estudios individuales, la mediana de seguimiento de seguridad en la población global tratada con retifanlimab 500 mg cada 4 semanas fue de 7,59 meses (rango: 0,3-30,0 meses). En conjunto, la duración de la exposición se consideró relativamente limitada, motivo por el cual la seguridad a largo plazo se incluyó como información faltante en el plan de gestión de riesgos (25).

En la población de 107 pacientes con CCM tratados con retifanlimab 500 mg cada 4 semanas en el estudio PODIUM-201, se notificaron acontecimientos adversos (AA) relacionados con retifanlimab en 72 pacientes (67,3%). Los AA relacionados más frecuentes fueron prurito (15,0%), astenia (14,0%), diarrea (9,3%), fatiga (8,4%), hipotiroidismo (7,5%), artralgia (6,5%), aumento de la lipasa (6,5%), erupción cutánea (5,6%), náuseas (5,6%) y mialgia (5,6%). Se notificaron AA graves en 28 pacientes (26,2%), de los cuales 13 pacientes (12,1%) presentaron AA graves considerados relacionados con retifanlimab. Asimismo, 34 pacientes (31,8%) presentaron AA de grado ≥ 3 , considerados relacionados con el tratamiento en 18 pacientes (16,8%). Los AA relacionados de grado ≥ 3 más frecuentes fueron el aumento de la amilasa y el aumento de la lipasa, notificados cada uno en 2 pacientes (1,9%) (14). Se notificaron tres acontecimientos adversos fatales considerados relacionados con retifanlimab por el investigador, aunque no por el promotor. Los casos incluyeron dos posibles episodios de hiperprogresión tumoral y un caso de progresión de leucemia linfática crónica previamente estable en un paciente con CCM. El EPAR señala que la evaluación de causalidad estuvo limitada por información clínica insuficiente, por lo que no puede excluirse una posible contribución de retifanlimab (14).

De acuerdo con el perfil de seguridad conocido de los inhibidores del eje PD-1/PD-L1, las reacciones adversas inmunomediadas y las reacciones relacionadas con la perfusión se consideraron acontecimientos adversos de especial interés para retifanlimab y se incluyeron como riesgos importantes en el plan de gestión de riesgos (25). Entre las

toxicidades inmunomediadas notificadas se incluyeron endocrinopatías, como hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y cetoacidosis diabética, reacciones cutáneas, hepatitis, neumonitis, colitis, nefritis y otros acontecimientos menos frecuentes, como miositis, síndrome de Guillain-Barré, uveítis, poliartritis y pancreatitis. Las reacciones cutáneas inmunomediadas se notificaron en el 9,5% de los pacientes de la población global tratada con retifanlimab 500 mg cada 4 semanas; la mayoría fueron de grado 1-2, aunque aproximadamente un tercio requirió corticosteroides sistémicos y tres pacientes suspendieron el tratamiento por este motivo. La hepatitis inmunomediada se notificó en el 3,5% de los pacientes, fue principalmente de grado 2-3, requirió corticosteroides sistémicos en la mayoría de los casos y motivó la discontinuación de retifanlimab en 7 de los 16 pacientes afectados. La neumonitis inmunomediada se notificó en el 3,1% de los pacientes y obligó a suspender retifanlimab en un caso, que tuvo desenlace fatal. Las reacciones relacionadas con la perfusión se notificaron en el 6,2% de los pacientes. En la publicación de PODIUM-201, los acontecimientos adversos inmunorrelacionados de grado 3 se notificaron en 11 pacientes (10,9%), y los autores describen el perfil de seguridad como representativo de la clase PD-1/PD-L1 (16).

El Plan de Gestión de Riesgos de retifanlimab identifica como riesgos importantes las reacciones adversas inmunomediadas y las reacciones relacionadas con la perfusión. La seguridad a largo plazo figura como información faltante, debido a la exposición todavía limitada en el programa clínico. No se recogen riesgos importantes potenciales. Las medidas de minimización establecidas para los riesgos identificados son las medidas rutinarias incluidas en la ficha técnica (13, 25). Por otra parte, la ficha técnica recoge advertencias específicas para pacientes trasplantados, indicando que retifanlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órgano sólido, habiéndose descrito complicaciones graves, incluidas fatales, en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos antes o después del tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1. En estos pacientes, el balance beneficio-riesgo debe valorarse de forma individualizada y requiere seguimiento estrecho (13).

En conjunto, el perfil de seguridad de retifanlimab es concordante con el descrito para los inhibidores del eje PD-1/PD-L1 y no se identificaron nuevas señales de seguridad relevantes. Sin embargo, la toxicidad en práctica clínica podría ser mayor que la observada en el programa clínico, dado que la población con CCM estudiada era seleccionada, presentaba buen estado funcional y excluía a pacientes con ECOG ≥ 2 . Este aspecto es particularmente relevante en una población como la del CCM, habitualmente de edad avanzada y con frecuencia con comorbilidad. Asimismo, los pacientes con determinadas condiciones clínicas, incluyendo inmunosupresión relevante o enfermedad autoinmune activa, estuvieron escasamente representados o fueron excluidos del programa clínico, lo que limita la caracterización del perfil de seguridad en estos subgrupos (13,14,16). Como ocurre con otros inhibidores de puntos de control inmunitario, la toxicidad inmunomediada puede afectar a múltiples órganos y sistemas, aparecer durante el tratamiento o tras su suspensión, y requerir un manejo especializado. Por último, la interpretación de los datos de seguridad está limitada por el diseño abierto y no controlado de los estudios, por la dificultad para establecer causalidad y por la exposición relativamente limitada, motivo por el que la seguridad a largo plazo se incluyó como información faltante en el plan de gestión de riesgos (25).

En cuanto a las opciones terapéuticas, el principal comparador autorizado en la Unión Europea es avelumab. Su evidencia en primera línea procede del estudio JAVELIN Merkel 200, un ensayo fase II, abierto, multicéntrico y de un solo brazo en pacientes con CCM metastásico no tratados previamente con tratamiento sistémico para enfermedad metastásica (24,26). En la cohorte de primera línea de JAVELIN Merkel 200, que incluyó 116 pacientes, avelumab mostró una tasa de respuesta objetiva del 39,7% (IC 95%: 30,7-49,2), una tasa de respuesta duradera de 30,2% (IC 95%: 22,0-39,4), una mediana de SLP de 4,1 meses y una mediana de SG de 20,3 meses; con un seguimiento posterior a 4 años, la mediana de SG se mantuvo en 20,3 meses y la tasa de SG a 4 años fue del 38%.

En JAVELIN Merkel 200, los pacientes recibieron avelumab cada 2 semanas hasta progresión confirmada, toxicidad inaceptable o retirada, con premedicación con antihistamínico y paracetamol antes de cada perfusión. Los criterios de exclusión incluyeron enfermedad autoinmune, condiciones que requirieran inmunosupresión sistémica, trasplante

previo, tratamiento previo con anti-PD-1/PD-L1 o anti-CTLA-4, metástasis en SNC, infección por VIH, hepatitis B o C, o ECOG ≥ 2 (23). En el análisis primario de la cohorte de primera línea, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado se notificaron en el 81,0% de los pacientes, incluyendo acontecimientos de grado 3/4 en el 18,1%, sin muertes relacionadas con el tratamiento (24). El perfil de seguridad de avelumab fue, por tanto, consistente con el esperado para la inmunoterapia anti-PD-L1, con toxicidad relevante pero manejable en el contexto de tratamiento oncológico especializado. La necesidad de premedicación antes de cada perfusión constituye una diferencia práctica respecto a retifanlimab, aunque no permite establecer por sí misma una diferencia comparativa de seguridad.

En la comparación con avelumab debe considerarse el distinto alcance de las indicaciones autorizadas: avelumab está indicado en monoterapia para pacientes adultos con CCM metastásico, mientras que retifanlimab está indicado en monoterapia en primera línea para pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía curativa o radioterapia. Por tanto, la comparación frente a avelumab resulta aplicable fundamentalmente a la enfermedad metastásica, mientras que en el subgrupo con enfermedad localmente avanzada recurrente no susceptible de tratamiento local curativo retifanlimab sería el primer fármaco con indicación autorizada específica.

La tabla 1 muestra los comparadores clínicamente relevantes en CCM metastásico o localmente avanzado.

Además de avelumab, existen datos clínicos publicados con otros inhibidores de PD-1, como pembrolizumab y nivolumab, en pacientes con CCM avanzado (27, 28). Estos fármacos aparecen recogidos en guías clínicas europeas dentro del conjunto de opciones de inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 para el CCM avanzado (29). Sin embargo, no disponen de indicación autorizada por la EMA para esta enfermedad. En la práctica clínica española, su utilización puede considerarse de forma puntual e individualizada, en condiciones distintas a las autorizadas, dependiendo de las características del paciente y del contexto asistencial, pero no constituyen comparadores autorizados ni opciones de uso habitual equivalentes a avelumab.

No se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente retifanlimab frente a avelumab, pembrolizumab o nivolumab en pacientes con CCM avanzado o metastásico. Se ha publicado un análisis de coste-utilidad realizado desde la perspectiva del sistema sanitario italiano que utilizó una comparación indirecta ajustada mediante MAIC entre PODIUM-201 y JAVELIN Merkel 200 para modelizar las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión de avelumab (30). Aunque el modelo obtuvo resultados favorables a retifanlimab, su objetivo principal era la evaluación económica y sus estimaciones dependen de una comparación no anclada, de supuestos de ajuste y de la modelización y extrapolación de las curvas de supervivencia. Además, otras comparaciones poblacionales ajustadas han obtenido resultados diferentes. Por tanto, la evidencia disponible no permite estimar de forma robusta la eficacia o la seguridad relativa de retifanlimab frente a avelumab ni establecer la superioridad de uno de los tratamientos. En consecuencia, cualquier comparación entre retifanlimab y otros inhibidores del eje PD-1/PD-L1 debe considerarse descriptiva, indirecta y no ajustada, basada en estudios independientes, con diferencias en diseño, tamaño muestral, población incluida, línea de tratamiento, duración del seguimiento, criterios de evaluación, madurez de los datos y recogida de acontecimientos adversos.

Desde el punto de vista de seguridad comparada, los datos disponibles sugieren que retifanlimab presenta un perfil cualitativamente similar al descrito para otros inhibidores del eje PD-1/PD-L1 utilizados o estudiados en CCM avanzado, con toxicidades predominantes compatibles con inmunoterapia. No se dispone de ensayos comparativos directos ni de comparaciones indirectas ajustadas de seguridad frente a inhibidores del eje PD-1/PD-L1, por lo que las diferencias numéricas entre estudios en acontecimientos adversos graves, acontecimientos grado ≥ 3 , discontinuaciones o toxicidad inmunomediada deben interpretarse con cautela. Estas diferencias proceden de estudios independientes, con diferencias en población incluida, exposición, seguimiento, criterios de exclusión y recogida de acontecimientos adversos. En la práctica clínica, el balance beneficio-riesgo debe individualizarse, especialmente en pacientes con

comorbilidad relevante, peor estado funcional, inmunosupresión, enfermedad autoinmune activa, antecedentes de trasplante o alteraciones orgánicas significativas, dada la limitada evidencia disponible en estos subgrupos.

En cuanto a conveniencia de uso, retifanlimab se administra cada 4 semanas, mientras que avelumab se administra cada 2 semanas (12,13). Este aspecto podría suponer una diferencia práctica en términos de frecuencia de visitas y carga asistencial, aunque no constituye por sí mismo un criterio suficiente para establecer superioridad clínica y debe ponderarse junto con la eficacia, seguridad, experiencia de uso e incertidumbre comparativa.

En cuanto al beneficio clínico, en el presente informe se calculó para retifanlimab una puntuación de 3, en una escala de 1 a 4, mediante la ESMO-MCBS v2.0, aplicando el formulario 3 a los resultados del ensayo pivotal (31). Esta puntuación no figura entre las evaluaciones publicadas en la página web de ESMO. Por su parte, avelumab dispone de una puntuación ESMO-MCBS publicada de 4 (32). No obstante, la diferencia entre ambas puntuaciones no permite concluir que exista una diferencia clínicamente demostrada entre los tratamientos, dado que las evaluaciones se basan en estudios independientes, no comparativos y con diferencias en las poblaciones incluídas y la duración del seguimiento. En ausencia de comparaciones directas o indirectas ajustadas, esta diferencia no modifica el posicionamiento relativo de retifanlimab y avelumab en la población con enfermedad metastásica, común a las indicaciones de ambos medicamentos. En conjunto, retifanlimab ha mostrado una actividad antitumoral relevante y respuestas duraderas en pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía curativa o radioterapia, con un perfil de seguridad concordante con el esperado para los inhibidores de PD-1/PD-L1 y sin señales nuevas relevantes. No obstante, la evidencia procede de un estudio fase II, abierto, de un solo brazo y sin comparador directo, con una variable principal basada en respuesta tumoral y con incertidumbre sobre el beneficio comparado en variables de tiempo hasta evento. Avelumab constituye el principal comparador autorizado en la Unión Europea, mientras que pembrolizumab y nivolumab disponen de evidencia clínica publicada en CCM avanzado, aunque su situación regulatoria en la Unión Europea no es equivalente. La ausencia de comparaciones directas o indirectas ajustadas impide establecer diferencias robustas entre retifanlimab y otros inhibidores del eje PD-1/PD-L1, por lo que la elección deberá individualizarse considerando las características del paciente, la experiencia clínica y los aspectos organizativos. Retifanlimab constituye una opción terapéutica activa dentro de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1 en la indicación autorizada. Su pauta cada 4 semanas puede representar una ventaja práctica de administración, aunque no constituye por sí sola una ventaja clínica comparada demostrada.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Retifanlimab	Avelumab
Presentación	Concentrado para solución para perfusión. Un vial de 20 mL contiene 500 mg de retifanlimab; cada mL contiene 25 mg de retifanlimab.	Concentrado para solución para perfusión. Cada mL contiene 20 mg de avelumab; un vial de 10 mL contiene 200 mg de avelumab
Posología y vía de administración	500 mg cada 4 semanas, administrados mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. En CCM, el tratamiento debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, durante un máximo de 2 años	800 mg cada 2 semanas, administrados mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos. La administración debe continuarse según la pauta recomendada hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Indicación aprobada en FT	Zynyz® en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente que no es susceptible de cirugía curativa o radioterapia	Bavencio® está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCM metastásico.
Características diferenciales (en caso de que sean relevantes)	Inhibidor de PD-1. Dispone de indicación específica en primera línea tanto en CCM metastásico como en CCM localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía curativa o radioterapia. Administración cada 4 semanas. Medicamento sujeto a seguimiento adicional	Inhibidor de PD-L1. Principal comparador autorizado en la UE para CCM metastásico adulto. Administración cada 2 semanas. Requiere premedicación con antihistamínico y paracetamol antes de las primeras 4 perfusiones; si la cuarta perfusión se completa sin reacción relacionada con la perfusión, la premedicación posterior queda a criterio médico.

4.- Conclusión

Retifanlimab está indicado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico o localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía curativa o radioterapia.

La evidencia principal procede del estudio PODIUM-201, un ensayo fase II, abierto, multicéntrico, multirregional y de un solo brazo. En el análisis final de los 101 pacientes no tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad avanzada, con fecha de corte de 1 de julio de 2024, retifanlimab mostró una tasa de respuesta objetiva del 54,5% (IC 95%: 44,2-64,4), con un 17,8% de respuestas completas y un 36,6% de respuestas parciales. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en los pacientes con respuesta completa, y fue de 25,3 meses (IC 95%: 14,2-no estimable) en aquellos con respuesta parcial. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16,0 meses (IC 95%: 9,0-32,2), mientras que la mediana de supervivencia global no se había alcanzado, con un 63% de los pacientes vivos a los tres años. Estos resultados apoyan una actividad antitumoral clínicamente relevante y respuestas duraderas, aunque su interpretación está limitada por el diseño abierto, no controlado y de un solo brazo del estudio.

El perfil de seguridad observado fue concordante con el esperado para los inhibidores del eje PD-1/PD-L1. En la población de 107 pacientes con CCM del estudio PODIUM-201, se notificaron acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento relacionados con retifanlimab en el 67,3% de los pacientes. Los acontecimientos adversos graves se notificaron en el 26,2% de los pacientes y se consideraron relacionados con el tratamiento en el 12,1%. Asimismo, los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 ocurrieron en el 31,8% de los pacientes y se consideraron relacionados con el tratamiento en el 16,8%. Las reacciones inmunomediadas y las relacionadas con la perfusión constituyen acontecimientos adversos de especial interés y requieren una monitorización y un manejo adecuados. No se identificaron nuevas señales de seguridad relevantes, si bien persiste incertidumbre respecto a la seguridad a largo plazo.

La interpretación de los resultados debe considerar las limitaciones del estudio pivotal, principalmente su diseño abierto y de un solo brazo, la ausencia de comparador directo y el uso de la tasa de respuesta objetiva como variable principal. Aunque este diseño se considera aceptable en el contexto de la rareza del CCM, no permite cuantificar de forma robusta el beneficio relativo de retifanlimab frente a las otras opciones terapéuticas disponibles. Asimismo, la evidencia es limitada en determinados subgrupos, como pacientes con inmunosupresión relevante, enfermedad autoinmune activa, antecedentes de trasplante, ECOG ≥ 2 o comorbilidad significativa, por lo que en estos casos la evidencia disponible no permite caracterizar adecuadamente el balance beneficio-riesgo de retifanlimab y éste deberá valorarse de forma individualizada de acuerdo con el contexto clínico de cada paciente.

El principal comparador autorizado en la Unión Europea es avelumab, indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CCM metastásico. En enfermedad metastásica, no se dispone de datos comparativos directos ni de comparaciones indirectas ajustadas aceptables que permitan establecer la superioridad o inferioridad de retifanlimab frente a avelumab en términos de eficacia o seguridad. La pauta de administración cada 4 semanas de retifanlimab puede suponer una ventaja práctica respecto a avelumab, administrado cada 2 semanas, aunque no constituye por sí sola una ventaja clínica comparada demostrada.

Retifanlimab se considera una opción terapéutica en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCM metastásico o localmente avanzado recurrente no susceptible de cirugía curativa o radioterapia. En este último subgrupo, dispone de una indicación autorizada específica, a diferencia de avelumab. No obstante, la evidencia clínica es limitada, ya que PODIUM-201 incluyó únicamente 10 pacientes con enfermedad localmente avanzada recurrente e irresecable, lo que impide caracterizar con precisión la eficacia y la seguridad de retifanlimab en esta población. En la enfermedad metastásica, retifanlimab constituye una opción dentro de la inmunoterapia anti-PD-1/PD-L1, con actividad clínica y un perfil de seguridad concordante con el esperado para esta clase terapéutica. Sin

embargo, la ausencia de estudios comparativos directos o de comparaciones indirectas ajustadas no permite establecer su superioridad frente a avelumab.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Joaquín Sáez Peñataro. Servicio de Farmacología Clínica, Área del Medicamento, Programa Clínic de Farmacovigilancia, Hospital Clínic de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, et al. Merkel-cell carcinoma: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 2024;9(5):102977.
2. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203-231. doi:10.1016/j.ejca.2022.03.043.
3. Mohsen ST, Price EL, Chan AW, et al. Incidence, mortality and survival of Merkel cell carcinoma: a systematic review of population-based studies. *Br J Dermatol*. 2024;190(6):811-824.
4. Yaghi M, Benedetto P, Greskovich J, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, disease presentation, and current clinical practice outcomes. *JAAD Int*. 2022;9:128-136.
5. Kervarrec T, Tallet A, Miquelstorena-Standley E, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol*. 2019;32(4):499-510. doi:10.1038/s41379-018-0155-y.
6. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(4):318-328. doi:10.1016/j.adengl.2016.02.015.
7. Becker JC, Stang A, Schrama D, Ugurel S. Merkel Cell Carcinoma: Integrating Epidemiology, Immunology, and Therapeutic Updates. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(4):541-557. doi:10.1007/s40257-024-00858-z.
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-1100.
9. Conic RRZ, Ko J, Saridakis S, et al. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: Predictors of sentinel lymph node positivity and association with overall survival. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):364-372. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.027.
10. Servy A, Maubec E, Sugier PE, et al. Merkel cell carcinoma: value of sentinel lymph-node status and adjuvant radiation therapy. *Ann Oncol*. 2016;27(5):914-919.
11. Green MD, Hayman JA. Radiotherapy in the Multidisciplinary Management of Merkel Cell Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(6):776-781.
12. European Medicines Agency. Ficha técnica de Bavencio®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_es.pdf (último acceso: mayo 2026)
13. European Medicines Agency. Ficha técnica de Zynyz®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zynyz-epar-product-information_en.pdf (último acceso: mayo 2026)
14. European Medicines Agency. EPAR de Zynyz®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zynyz-vr-0000247788-epar-assessment-report_en.pdf (último acceso: mayo 2026)
15. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Minutes for the meeting on 06-08 December 2022. 19 January 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-6-8-december-2022_en.pdf (último acceso: mayo 2026)
16. Grignani G, Rutkowski P, Lebbé C, et al. Phase II study of retifanlimab in patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (PODIUM-201). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2025;13:e012478.
17. Grignani G, Rutkowski P, Lebbé C, Guida M, Gaudy-Marqueste C, Spagnolo F, Burgess M, Morano F, Montaudí H, Depenni R, Spada F, Yeung CCS, Pulini J, Cornfeld M, Tian C, Bhatia S. Phase II study of retifanlimab in patients with recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (PODIUM-201). *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2025;13(8):e012478. doi: 10.1136/jitc-2025-012478
18. Harms PW, Harms KL, Moore PS, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15:763-776.
19. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17077.
20. Steven N, Lawton P, Poulsen M. Merkel Cell Carcinoma – Current Controversies and Future Directions. *Clinical Oncology*. 2019;31:789-796.
21. Ah-Thiane L, Samimi M, Kervarrec T, Khammari A, Dréno B. Complete spontaneous regression of primary Merkel cell carcinoma with tumoural infiltration: a systematic review. *European Journal of Dermatology*. 2021;31(3):381-391

22. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic Immune Suppression Predicts Diminished Merkel Cell Carcinoma-Specific Survival Independent of Stage. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(3):642-646
23. Tapia Rico G, Chan MM, Loo KF. The safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancers and pre-existing chronic viral infections (Hepatitis B/C, HIV): A review of the available evidence. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102011.
24. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9:e002646
25. Plan de gestión de riesgos de retifanlimab. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/zynyz-epar-risk-management-plan_en.pdf (último acceso: mayo 2026)
26. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: 4-year follow-up from part B of the JAVELIN Merkel 200 study. *ESMO Open*. 2024;9(5):103461.
27. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e002478.
28. Bhatia S, Topalian SL, Sharfman W, et al. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Patients With Recurrent or Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Nonrandomized, Open-Label, International, Multicenter Phase I/II Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(9):1137-1147
29. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, Veness M, Blom A, Lebbe C, Migliano E, Hamming-Vrieze O, Goebeler M, Kneitz H, Nathan P, Rutkowski P, Slowinska M, Schadendorf D, Piulats JM, Petrelli F, van Akkooi ACJ, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open*. 2024 May;9(5):102977
30. Ghetti G, Porta C, Povero M. Retifanlimab Vs Avelumab in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Cost Utility Analysis in Italy. *Farneconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways*. 2025;26(1):29-39. doi: 10.7175/fe.v26i1.1574
31. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310. PMID: 28945867
32. European Society of Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms> (último acceso: mayo 2026)