



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

# Zynyz

Estensione dell'indicazione nel trattamento del carcinoma  
squamocellulare del canale anale

Autore: Flavia Valeria Esposito

Revisore: Lucia Gozzo

Febbraio 2026

**Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione di Zynyz (retifanlimab) nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma squamocellulare del canale anale (*squamous cell carcinoma of the anal canal*, SCAC) metastatico o localmente recidivante non operabile, in associazione con carboplatino e paclitaxel.**

### **Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione**

Retifanlimab è un anticorpo monoclonale (immunoglobulina G4, o IgG4) che si lega al recettore della proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1) bloccandone l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Attraverso il blocco del recettore PD-1, retifanlimab interrompe il segnale immunosoppressivo e favorisce il ripristino e potenziamento della risposta immunitaria antitumorale mediata dai linfociti T [1].

Retifanlimab è attualmente autorizzato nell'Unione Europea per il trattamento di prima linea di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (MCC) metastatico o recidivato localmente avanzato, non resecabile né candidabile a radioterapia [1].

### **Descrizione della patologia e delle alternative disponibili**

Il carcinoma squamocellulare del canale anale (*squamous cell carcinoma of the anal canal*, SCAC) è una neoplasia rara e potenzialmente letale che origina dalle cellule epiteliali squamose del canale anale. Negli ultimi anni l'incidenza è cresciuta, in particolare per la diffusione di sierotipi del papillomavirus ad alto rischio oncogeno (sierotipi 16 e 18 di HPV) [2,3]. In circa il 25% dei casi i pazienti presentano una malattia in stadio avanzato con prognosi negativa e una sopravvivenza a 5 anni bassa.

Attualmente non sono disponibili trattamenti specifici approvati per gli adulti con SCAC. Nei casi localizzati non candidabili ad asportazione chirurgica locale, la chemioterapia (in particolare mitomicina C e fluoropirimidine) e la radioterapia rappresentano lo standard di trattamento, consentendo una regressione tumorale completa in circa l'80-90% dei pazienti [4]. Tuttavia, fino al 60% dei casi presentano una recidiva entro 5 anni.

Nei pazienti con malattia avanzata o metastatica a distanza il trattamento di scelta è rappresentato dall'associazione carboplatino/paclitaxel, mentre in caso di progressione è possibile ricorrere all'immunoterapia con nivolumab. In entrambi i casi, la rimborsabilità in Italia è concessa ai sensi della L. 648/96 [5,6].

### **Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione**

Il parere positivo del CHMP si fonda sui risultati dello studio di fase III POD1UM-303/InterAACT-2, randomizzato, controllato, in doppio cieco, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di retifanlimab rispetto a placebo, in combinazione con carboplatino e paclitaxel, in 308 pazienti adulti con SCAC localmente recidivante non operabile o metastatico. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) secondo i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) versione 1.1, mentre gli *endpoint* secondari includevano la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), la durata della risposta, il tasso di controllo della malattia, il tasso di risposta globale valutato centralmente in cieco, nonché parametri di farmacocinetica e sicurezza [7].

Il trattamento con retifanlimab ha determinato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della PFS, con una mediana di 9,3 mesi rispetto a 7,4 mesi nel braccio di controllo (hazard ratio 0,63;  $p < 0,0006$ ). Per quanto riguarda l'OS, retifanlimab ha determinato un miglioramento rispetto al placebo, con una sopravvivenza di almeno 32,8 mesi nella metà dei

pazienti del gruppo di trattamento versus 22,2 mesi del gruppo di controllo, seppur questo risultato non abbia raggiunto la significatività statistica.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più frequenti nel braccio trattato con retifanlimab sono stati neutropenia, prurito, rash, linfopenia, ipotiroidismo e incremento degli enzimi epatici.

Alla luce di tali evidenze, l'EMA ha concluso che il rapporto beneficio-rischio di retifanlimab, in associazione con carboplatino e paclitaxel in prima linea, risulta favorevole, raccomandando, pertanto, l'estensione dell'indicazione per il trattamento di pazienti adulti con SCAC metastatico o localmente recidivante non operabile [8].

## Bibliografia

1. [ZYNZY – Riassunto delle caratteristiche del prodotto](#)
2. [Orphanet. Carcinoma a cellule squamose del canale anale](#)
3. Morton M, et al. Squamous cell carcinoma of the anal canal. Curr Probl Cancer. 2018 Sep;42(5):486-492. doi: 10.1016/j.crrprblcancer.2018.11.001.
4. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up-ESMO Guidelines Committee et al. - Annals of Oncology, 2021; 32(9):1087-1100
5. [AIFA. DETERMINAZIONE 13 gennaio 2025. Inserimento dei medicinali Carboplatino e Paclitaxel nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento del carcinoma squamoso anale epidermoide, inoperabile, localmente ricorrente o metastatico, non precedentemente trattato con chemioterapia](#)
6. [AIFA. DETERMINAZIONE 15 dicembre 2025. Inserimento del medicinale Nivolumab \(Opdivo\) nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule squamose del canale anale, in stadio IV metastatico o avanzato non candidabile a chirurgia, in progressione a chemioterapia di prima linea a base di Carboplatino/Cisplatino + 5FU o Carboplatino/Paclitaxel](#)
7. Rao S, et al. (2025) Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): a global, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet, Volume 405, Issue 10495, 2144 – 2152
8. [EMA – Summary of opinion \(post authorisation\)](#)