

Der erste und einzige zugelassene PD-1-Inhibitor beim Analkarzinom*

ZYNYZ[®]
Retifanlimab | 500 mg

* ZYNYZ[®] wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals angewendet.¹

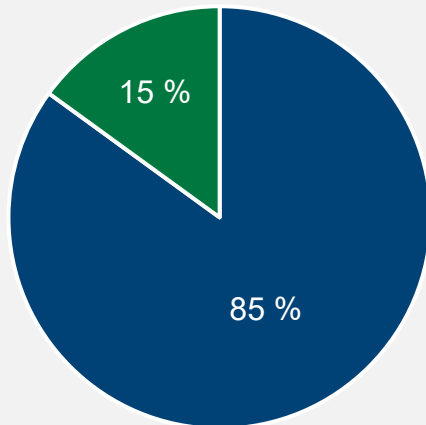
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.



Mehr zu ZYNYZ[®]
erfahren

Übersicht über das Analkarzinom

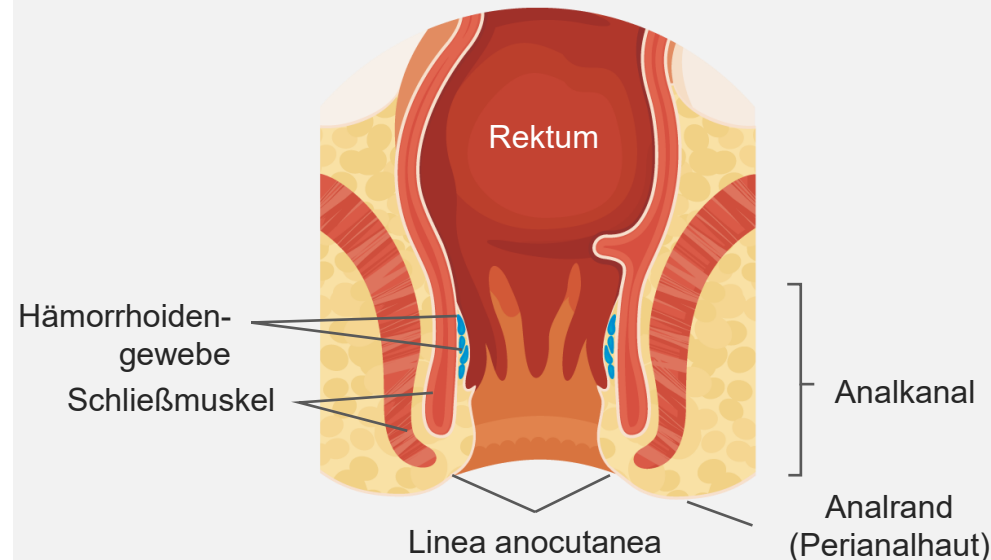
Analkrebsarten^{1,2}



■ Plattenepithelkarzinome
■ Adenokarzinom und andere

Plattenepithelkarzinome sind die häufigste Form von Analkrebs^{2,3}

Anatomischer Aufbau der Analregion⁴



Analkarzinome entstehen aus Zellen, die den Analkanal und Analrand auskleiden^{2,3}

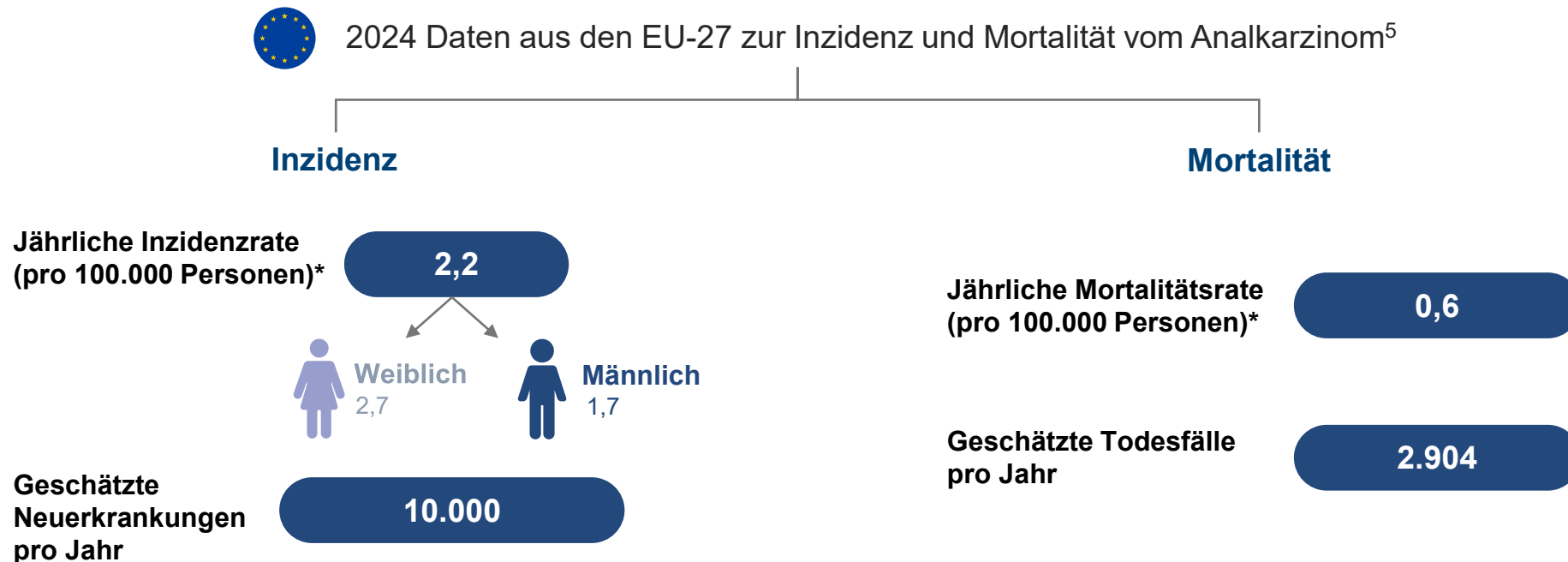
Plattenepithelkarzinome des Analkanals sind

2–5×

so häufig wie die des Analrands⁵

Inzidenz und Mortalität steigen stetig an

- Obwohl das Analkarzinom selten ist, steigt die Inzidenz um ungefähr 3 % pro Jahr an¹⁻³
- Der Anstieg der Inzidenz ist hauptsächlich auf HPV zurückzuführen, das für die meisten anogenitalen Krebsarten verantwortlich ist¹⁻⁴

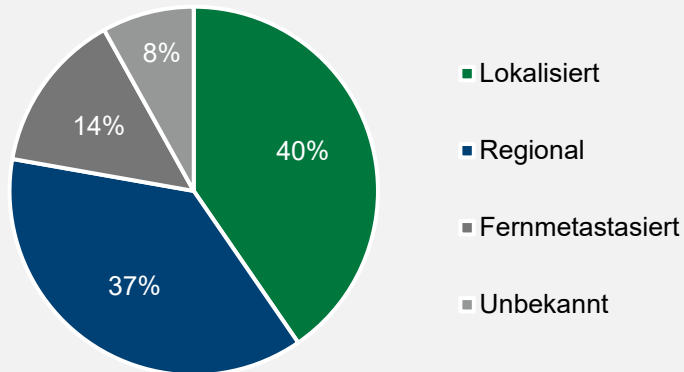


*Altersstandardisierte Rate.
EU-27, 27 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union; HPV, Humanes Papillomavirus.

Begrenzte Behandlungsoptionen bei fortgeschrittener Erkrankung

Die meisten Patient:innen mit Analkarzinom werden mit einer lokalen oder regionalen Erkrankung diagnostiziert¹

Analkarzinom-Fälle nach Einstufung bei der Diagnose¹



- Bei 77 % der Patient:innen mit Analkarzinom wird die Erkrankung im lokalisierten oder regionalen (lokoregionalen) Stadium diagnostiziert¹
- 14 % der Analkarzinome sind zum Zeitpunkt der Diagnose metastasiert¹

Patient:innen mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung haben nur begrenzte Behandlungsoptionen und schlechte Prognosen^{1–6}

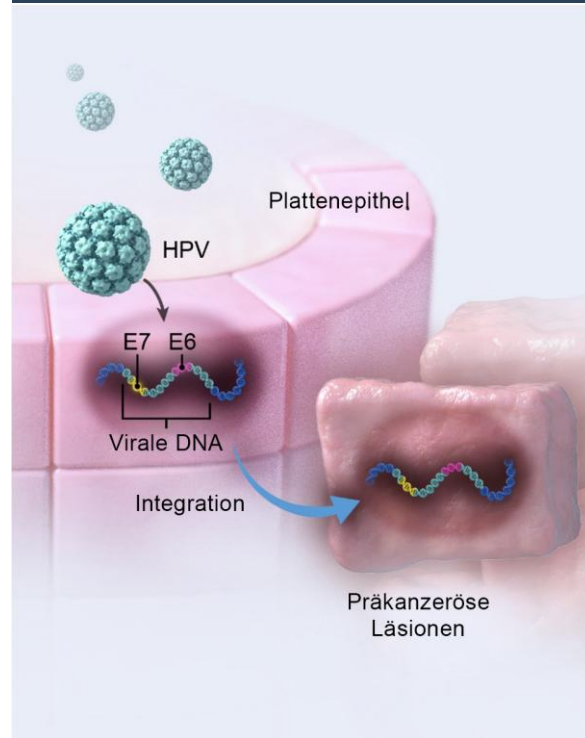
- Die Standardtherapie bei Patient:innen im lokoregionalen Stadium ist die Radiochemotherapie (RCT)³
- Jedoch kommt es bei bis zu 40 % der Analkarzinom-Patient:innen während einer RCT zu einem lokoregionalen Rezidiv oder zur Ausbildung von Metastasen^{4–6}
- Für Patient:innen, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen vorliegen, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 30–36 %^{1,2}

Für Analkarzinom-Patient:innen, die ein lokoregionales Rezidiv oder Metastasen entwickeln, besteht ein hoher ungedeckter Bedarf für eine effektive Behandlungsoption^{2,4,6}

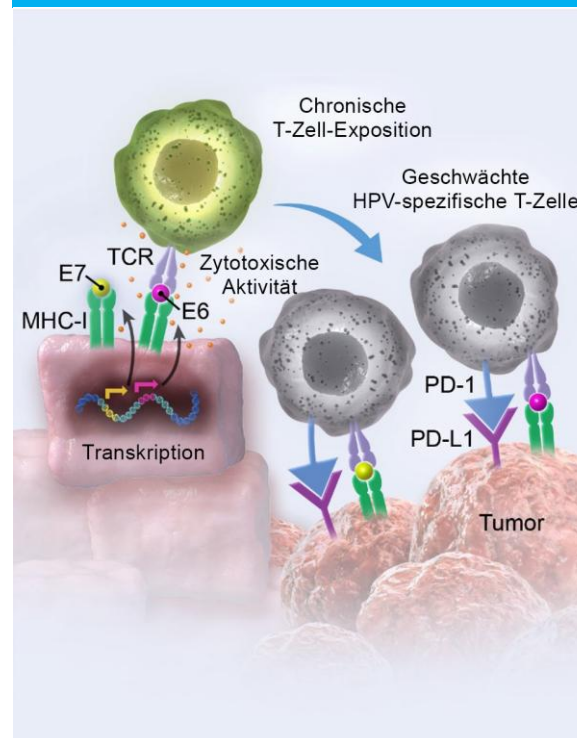
RCT, Radiochemotherapie.

PD-1-basierte Therapien wie ZYNYZ[®] sind bei HPV-bedingten Krebserkrankungen meist besonders effektiv¹

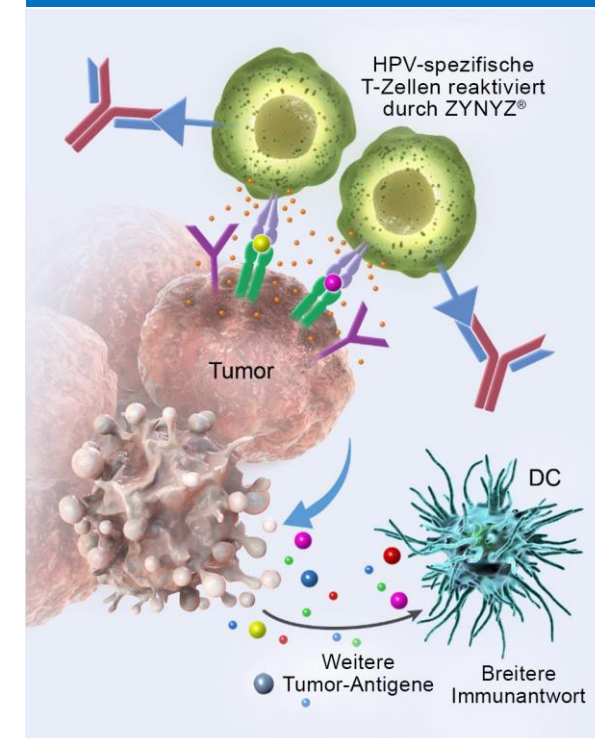
HPV löst Tumorbildung aus²



HPV beeinflusst Mikroumgebung des Tumors²



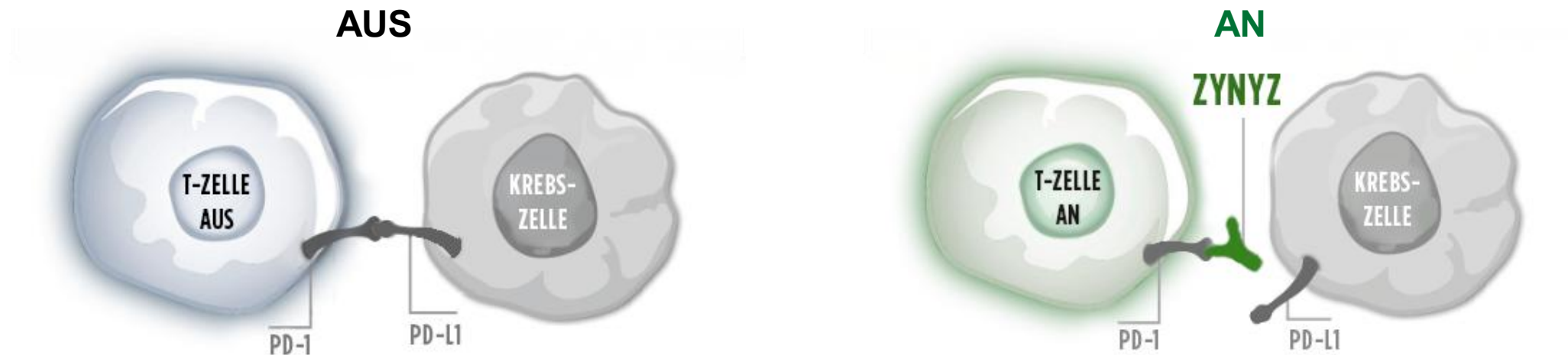
PD-1-Therapie führt zu anhaltender Tumorkontrolle²



DC, dendritic cell; DNA, deoxyribonucleic acid; HPV, Humanes Papillomavirus; MHC-1, major histocompatibility complex class 1; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; TCR, T cell receptor.

PD-1/PD-L1-Signalweg spielt wichtige Rolle bei verschiedenen Tumorarten, einschließlich des Analkarzinoms

- Der PD-1-Immuncheckpoint wirkt als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität^{1,2}
 - Dies ist mediert durch die Interaktion mit den beiden Liganden PD-L1 und PD-L2
- Hohe PD-L1-Expression wurde bei verschiedenen Tumorarten, einschließlich des Analkarzinoms, beobachtet und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert^{3,4}
- PD-1-Antagonisten, wie ZYNYZ®, blockieren die Bindung von PD-1 an PD-L1 und stellen die zytotoxische Aktivität der T-Zelle wieder her^{5,6}



PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death-ligand 1; PD-L2, programmed cell death-ligand 2.

1. McLane LM, et al. Annu Rev Immunol. 2019;37:457–95. 2. Patsoukis N, et al. Sci Adv. 2020;6:eabd27121. 3. Wu P, et al. PLoS One. 2015;10:e0131403. 4. Monsrud AL, et al. Arch Pathol Lab Med. 2022;146:1094–1101. 5. Han Y, et al. Am J Cancer Res. 2020;10:727–42. 6. Fachinformation ZYNYZ®, aktueller Stand.

POD1UM-303:

ZYNYZ® wurde in der ersten Phase-III-Studie zur Bewertung eines Checkpoint-Inhibitors beim Analkarzinom* in Kombination mit Carbo/Pacli untersucht¹

Ausgewählte Einschlusskriterien

- Erwachsene Patient:innen mit Chemotherapie-naivem metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals
- ECOG PS 0–1
- Keine vorherige Chemotherapie außer bei kombinierter Radiosensitizer-Therapie oder bei neoadjuvanter bzw. adjuvanter Therapie, falls diese ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss abgeschlossen wurde
- Patient:innen mit HIV und gut kontrollierter Infektion (CD4⁺-Zellzahl $\geq 200/\mu\text{l}$ und keine nachweisbare Viruslast) wurden zugelassen

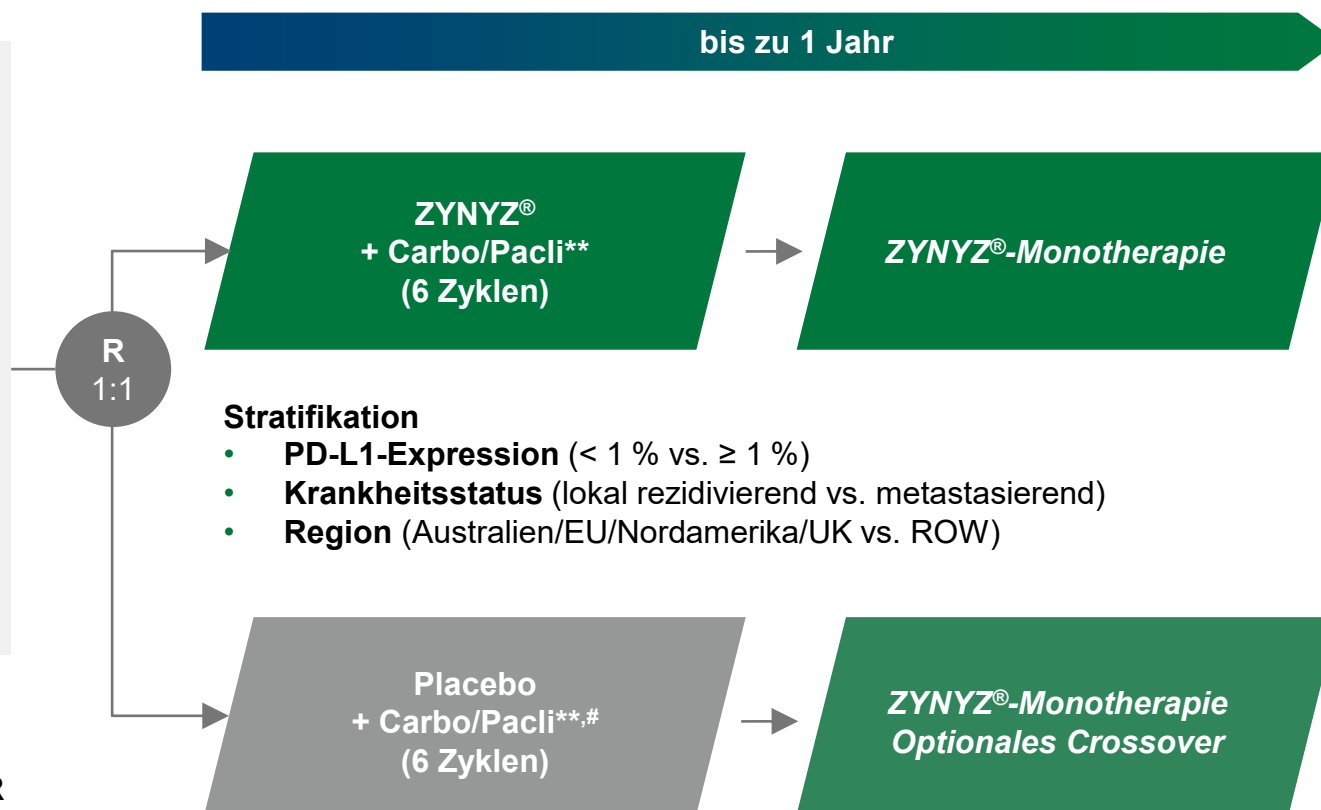
N = 308

Primäre Endpunkte

- PFS gemäß BICR

Sekundäre Endpunkte

- Sekundär: OS (zentral), ORR, DoR, Sicherheitsprofil, PK, DCR



* Gemeint ist das Plattenepithelkarzinom des Analkanals gemäß zugelassener Indikation. ** ZYNYZ® oder Placebo wurden alle 4 Wochen (Q4W) intravenös (i.v.) verabreicht, zusammen mit einer Chemotherapie gemäß Standard of Care (SoC): Carboplatin (AUC 5 an Tag 1) und Paclitaxel (80 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15). # Bei Krankheitsprogression konnten Patient:innen der Placebo-Gruppe auf die ZYNYZ®-Monotherapie wechseln.

AUC, area under the curve; BICR, blinded independent central review; Carbo/Pacli, Carboplatin-Paclitaxel; CD, cluster of differentiation; DCR, disease control rate; DoR, duration of response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU, European Union; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; i.v., intravenös; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PK, pharmacokinetic; Q4W, 4-wöchentlich; R, randomisation; ROW, rest of the world.

POD1UM-303:

Breite Patient:innenpopulation eingeschlossen¹

	ZYNYZ® + Carbo/Pacl ⁱ (n = 154)	Placebo + Carbo/Pacl ⁱ (n = 154)
Alter in Jahren, Median (Bereich)	62 (29–86)	61 (35–84)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	104 (68)	118 (77)
Männlich	50 (32)	36 (23)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Weiß	132 (86)	137 (89)
Schwarz	3 (2)	2 (1)
Asiatisch	10 (6)	8 (5)
Andere	3 (2)	2 (1)
Region, n (%)		
Australien, EU, Nordamerika oder UK	146 (95)	146 (95)
Rest der Welt	8 (5)	8 (5)
Vorherige Radiochemotherapie, n (%)	104 (68)	113 (73)
Lokal rezidivierende Erkrankung, n (%)	28 (18)	27 (18)
Metastasierte Erkrankung, n (%)		
Leber	126 (82)	127 (82)
	55 (36)	56 (36)
ECOG PS 0, n (%)	82 (53)	86 (56)

	ZYNYZ® + Carbo/Pacl ⁱ (n = 154)	Placebo + Carbo/Pacl ⁱ (n = 154)
HIV-positiv, n (%)	6 (4)	5 (3)
HPV-Status, n (%)		
Positiv	29 (19)	28 (18)
Negativ	3 (2)	4 (3)
Unbekannt oder fehlend	122 (79)	122 (79)
P16-Status, n (%)		
Positiv	76 (49)	74 (48)
Negativ	16 (10)	15 (10)
Intermediär oder fehlend	62 (40)	65 (42)
PD-L1-Expressionsstatus ≥ 1, n (%)	139 (91)	140 (91)

Die POD1UM-303-Studie war multinational und schloss einen hohen Anteil an Patient:innen mit metastasierter Erkrankung ein. Die Patient:innenpopulationen waren zwischen den Armen ausgeglichen

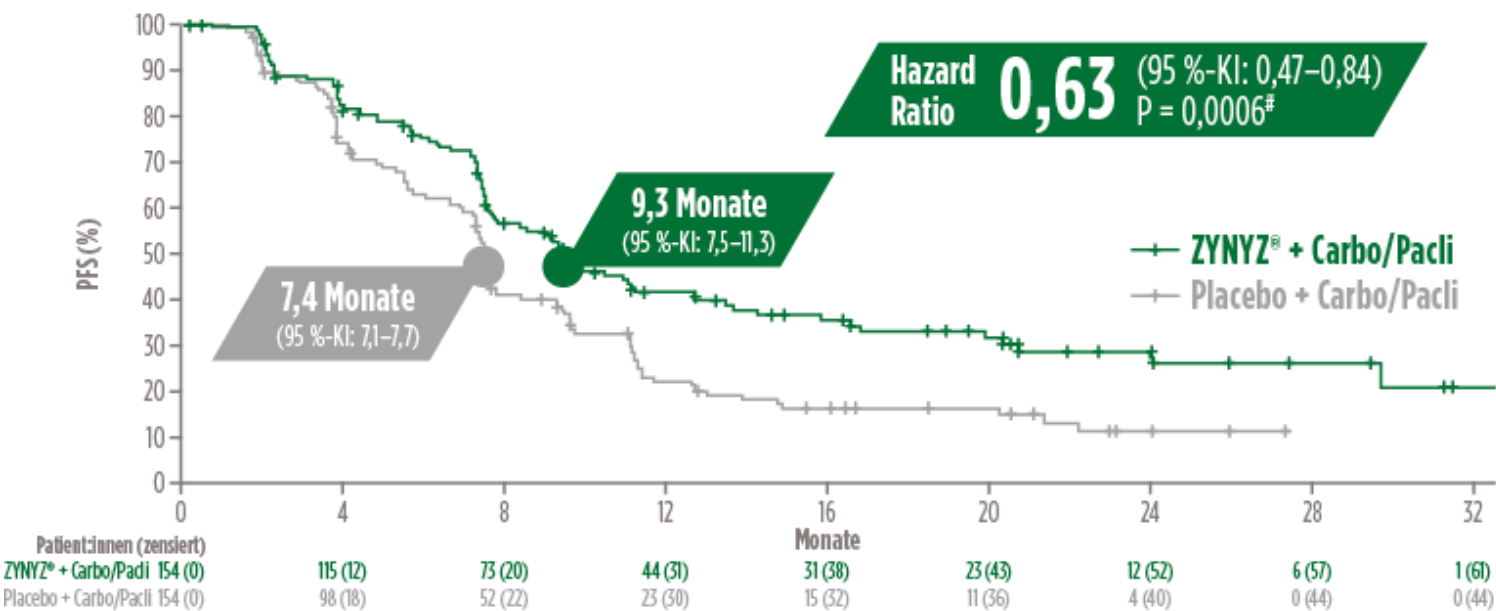
Carbo/Paclⁱ, Carboplatin-Paclitaxel; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU, European Union; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; HPV, Humanes Papillomavirus; P16, Protein 16; PD-L1, programmed cell death ligand 1.

1. Rao S, et al. Lancet. 2025;405:2144–52.

POD1UM-303:

Signifikant verbessertes PFS durch Zugabe von ZYNYZ®*,1

Progressionsfreies Überleben (PFS)



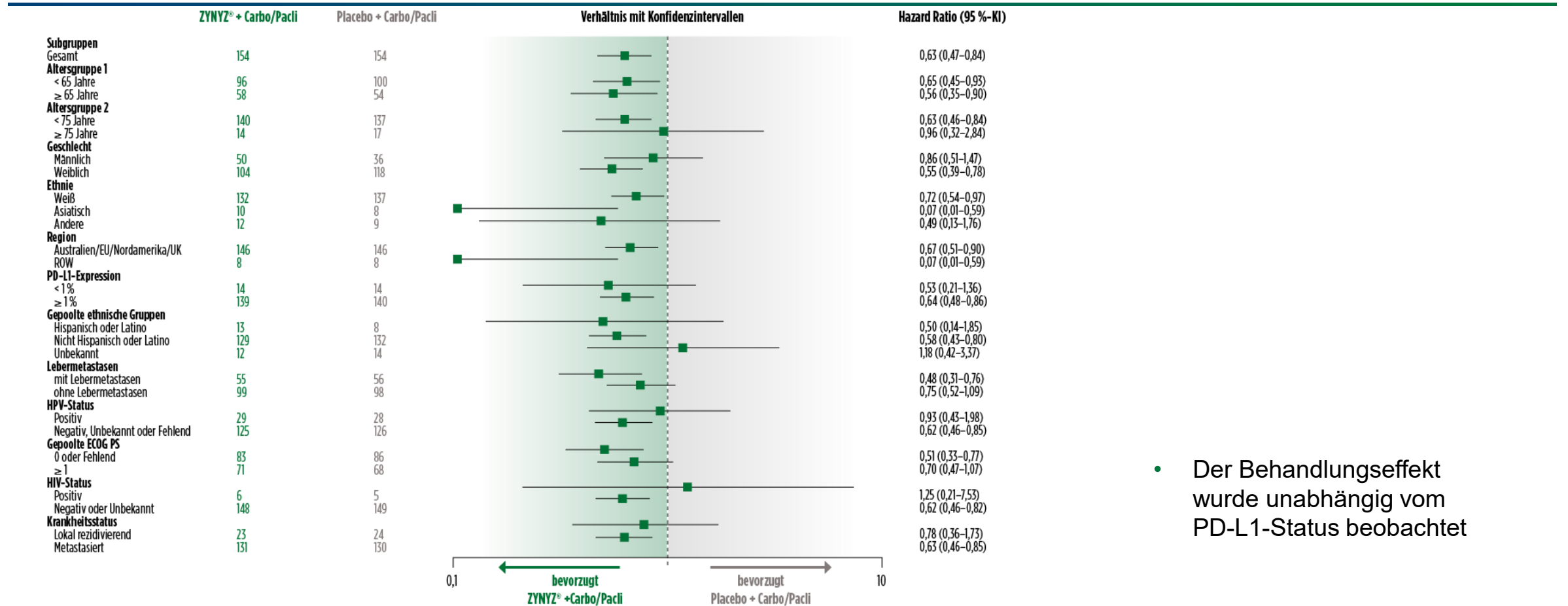
	ZYNYZ® + Carbo/Paclitaxel (n = 154)	Placebo + Carbo/Paclitaxel (n = 154)
Medianes PFS, Monate (95 %-KI) gemäß Blinded Independent Central Review (BICR)	9,3 (7,5–11,3)	7,4 (7,1–7,7)
HR (95 %-KI)	0,63 (0,47–0,84)	
P-Wert	0,0006	
Mediane Follow-up-Zeit, Monate (Bereich)	7,6 (0–33,9)	7,1 (0–27,4)

- ZYNYZ® + Carbo/Paclitaxel reduzierte das Risiko der Krankheitsprogression oder Tod um 37 % im Vergleich zu Placebo + Carbo/Paclitaxel
- Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt

* ZYNYZ® + Carbo/Paclitaxel vs. Placebo + Carbo/Paclitaxel. ** Basierend auf einem stratifizierten Cox-Modell. # Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test mit einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 % unter Anwendung eines Gatekeeping-Verfahrens zur Kontrolle des Typ-I-Fehlers. BICR, blinded independent central review; Carbo/Paclitaxel, Carboplatin-Paclitaxel; HR, hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; PFS, progression-free survival.

POD1UM-303:

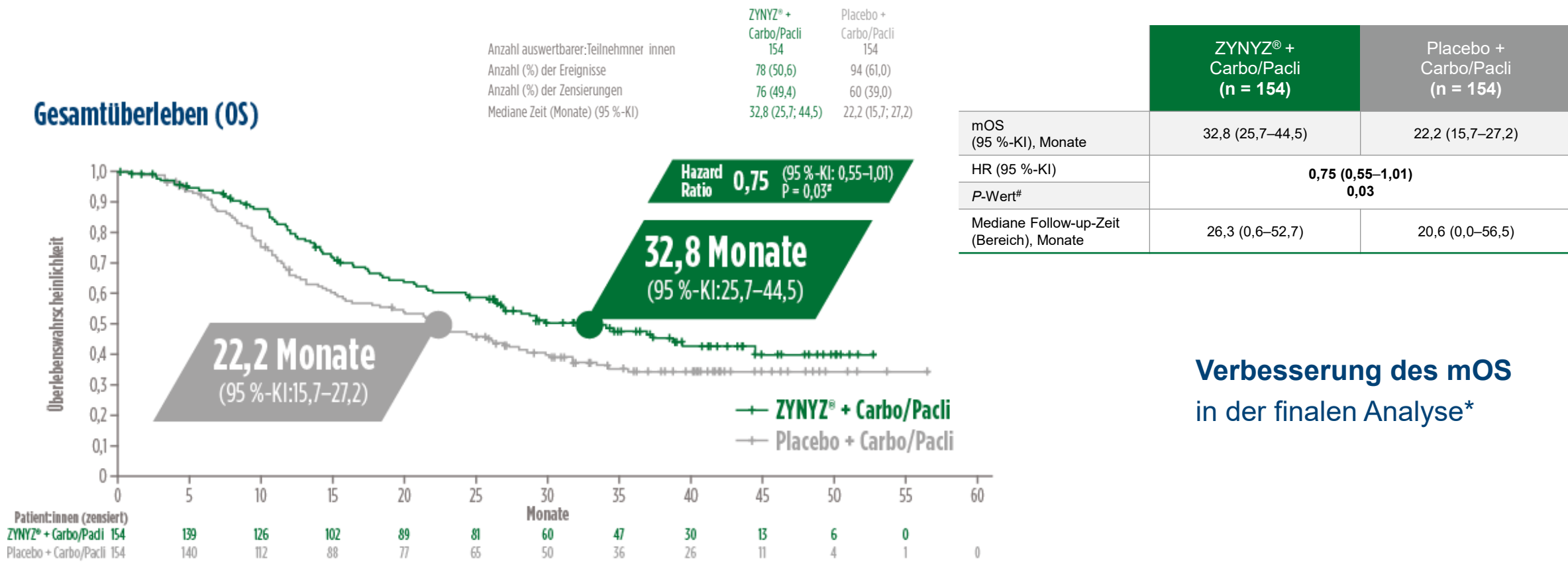
PFS-Vorteil in nahezu allen untersuchten Subgruppen beobachtet¹



- Der Behandlungseffekt wurde unabhängig vom PD-L1-Status beobachtet

Carbo/Pacl, Carboplatin-Paclitaxel; KI, Konfidenzintervall; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU, European Union; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; HPV, Humane Papillomavirus; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; ROW, rest of the world.

POD1UM-303 (finale Analyse): Fast 11 Monate längeres Gesamtüberleben unter Zugabe von ZYNYZ[®]*,**,1



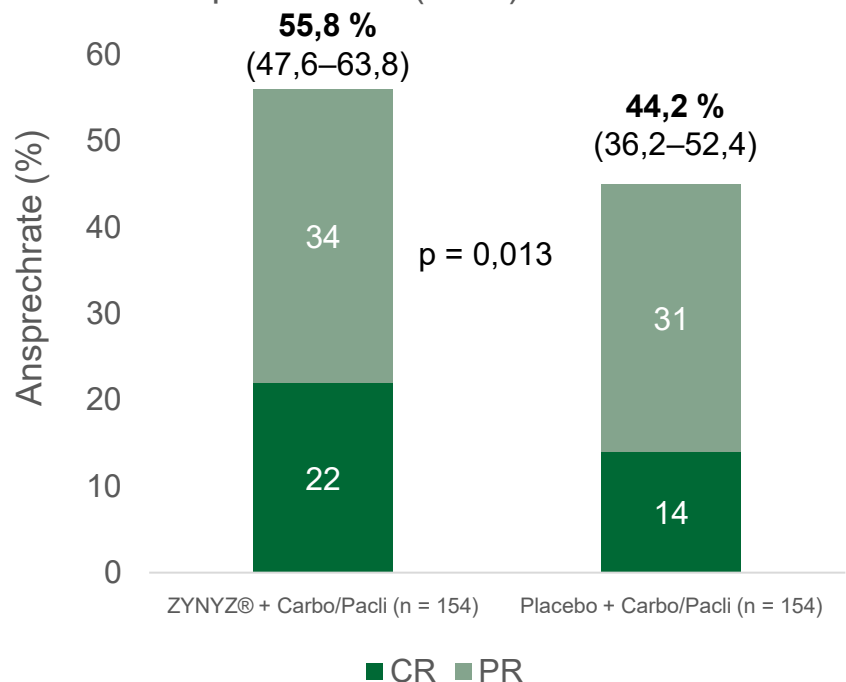
Verbesserung des mOS
in der finalen Analyse*

Datenstichtag: 15.04.2024.
* Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt; die Studie war nicht darauf ausgelegt, signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben nachzuweisen. Ergebnisse sind deskriptiv.¹ ** ZYNYZ[®] + Carbo/Pacl vs. Placebo + Carbo/Pacl.
Der p-Wert bei der Placebo-Gruppe basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % unter Verwendung der O'Brien-Fleming-Methode zur Alpha-Korrektur bei der Interimsanalyse.¹
Carbo/Pacl, Carboplatin-Paclitaxel; HR, hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; mOS, median overall survival.

POD1UM-303:

Zugabe von ZYNYZ® verbessert auch ORR, DCR und DoR*,¹

Overall Response Rate (ORR)



DCR
(95 %-KI)

ZYNYZ® +
Carbo/Pacl
(n = 154)

87 %
(80,7–91,9)

Placebo +
Carbo/Pacl
(n = 154)

80 %
(72,7–85,9)

mDoR
(95 %-KI)

ZYNYZ® +
Carbo/Pacl
(n = 154)

14,0 Monate
(8,6–22,2)

Placebo +
Carbo/Pacl
(n = 154)

7,2
Monate
(5,6–9,3)

- ZYNYZ® + Carbo/Pacl zeigte im Vergleich zu Placebo + Carbo/Pacl eine klinisch bedeutsame Verbesserung der ORR
- Die mediane DoR war mit ZYNYZ® + Carbo/Pacl fast doppelt so lang wie mit Placebo + Carbo/Pacl

* ZYNYZ® + Carbo/Pacl vs. Placebo + Carbo/Pacl.

Carbo/Pacl, Carboplatin-Paclitaxel; CR, complete response; DCR, disease control rate; DoR, duration of response; KI, Konfidenzintervall; ORR, overall response rate; PR, partial response; SD, stable disease.

POD1UM-303:

ZYNYZ® zeigte eine insgesamt gute Verträglichkeit¹

	ZYNYZ® + Carbo/Pacli (n = 154)	Placebo + Carbo/Pacli (n = 152)
Behandlungsdauer, Monate	7,4 (0,03–14,6)	6,8 (0,03–14,6)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	154 (100 %)	152 (100 %)
UE von Grad ≥ 3	128 (83 %)	114 (75 %)
Tod	4 (3 %)*	1 (1 %) [#]
Schwerwiegende UE	73 (47 %)	59 (39 %)
Schwerwiegende, therapiebedingte UE	25 (16 %)	10 (7 %)
Immunbedingte UE	75 (49 %)	40 (26 %)
UE, die zum Abbruch der Therapie führten	17 (11 %)	4 (3 %)

- In beiden Gruppen erhielten die Patient:innen ein Median von 6 Carboplatin-Infusionen und 15 Paclitaxel-Infusionen.¹ ZYNYZ® beeinträchtigte die Gabe der Chemotherapie nicht
- Patient:innen erhielten ein Median von 9 ZYNYZ®-Infusionen in der ZYNYZ® + Carbo/Pacli-Gruppe¹
- Es wurde ein Nebenwirkungsprofil beobachtet, das konsistent mit anderen Kombinationen aus PD-(L)1-Inhibitoren mit Chemotherapien ist¹

Immunbedingte UE (Auftreten in ≥ 2 % aller Patient:innen)	ZYNYZ® + Carbo/Pacli (n = 154)		Placebo + Carbo/Pacli (n = 152)	
	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Periphere sensorische Neuropathie	11	0	10	1
Hypothyreose	14	1	3	0
Diarrhö	10	3	3	1
Hyperthyreose	8	1	1	0
Pruritus	7	1	2	0
Adrenale Insuffizienz	5	2	0	0
Makulopapulöser Ausschlag	2	1	2	0

Modifiziert nach Rao S, et al. 2025¹

* Die Ereignisse umfassten Metastasen im Peritoneum (n = 1), Panzytopenie (n = 1), Pneumonie (n = 1) und Sepsis (n = 1). # Tödlicher Verlauf einer Pneumonie.
Carbo/Pacli, Carboplatin-Paclitaxel; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Rao S, et al. Lancet. 2025;405:2144–52 (Suppl).

POD1UM-303:

ZYNYZ® zeigte eine insgesamt gute Verträglichkeit¹

UE (Auftreten in ≥ 15 % aller Patient:innen)	ZYNYZ® + Carbo/Pacli (n = 154)		Placebo + Carbo/Pacli (n = 152)	
	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)	Alle Grade (%)	Grad ≥ 3 (%)
Anämie	66	20	70	20
Übelkeit	57	2	57	4
Alopezie	51	3	49	3
Diarrhö	49	5	40	6
Neutropenie	47	35	44	27
Asthenie	47	4	40	3
Verstopfung	36	1	40	1
Periphere Neuropathie	30	3	30	1
Fatigue	29	2	33	4
Verminderte Neutrophilenzahl	27	17	22	9
Erbrechen	25	3	20	4
Verminderter Appetit	24	2	26	2
Pruritus	24	1	7	7
Arthralgie	16	1	14	0
Thrombozytopenie	14	3	20	3
Peripheres Ödem	14	0	0	0

Modifiziert nach Rao S, et al. 2025¹

Carbo/Pacli, Carboplatin-Paclitaxel; UE unerwünschtes Ereignis.

1. Rao S, et al. Lancet. 2025;405:2144–52 (Suppl).

Zusammenfassung

ZYNYZ® + Carbo/Pacli (vs. Placebo + Carbo/Pacli) führte zu:

PFS

37 % Reduktion
des Risikos für Progression oder Tod¹

Hazard Ratio: 0,63 (95 %-KI: 0,47–0,84) $P = 0,0006^*$

OS



**Fast 11 Monate klinisch
relevante Verlängerung**
des mOS in der finalen Analyse^{#,2}

Sicherheit



Vergleichbares Sicherheitsprofil
mit anderen PD-(L)1-Inhibitoren¹

Der neue Therapiestandard – ZYNYZ® zeigte eine bessere Prognose in der weltweit einzigen
Phase-III-Studie eines Checkpoint-Inhibitors beim Analkarzinom‡ (N = 308)^{1,2}**

Datenstichtag: 15.04.2024 .

* Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. # Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt; die Studie war nicht darauf ausgelegt signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben nachzuweisen. Die Ergebnisse sind deskriptiv. ** ZYNYZ® ist indiziert in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit Chemotherapie-naivem metastasiertem oder inoperablem lokal rezidivierendem Plattenepithelkarzinom des Analkanals.² ‡ Gemeint ist das Plattenepithelkarzinom des Analkanals gemäß zugelassener Indikation.

Carbo/Pacli, Carboplatin-Paclitaxel; HR, hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; PD-(L)1, programmed cell death-(ligand) 1; PFS, progression-free survival; mOS, median overall survival.

Pflichttext und Fachinformation



Zum Pflichttext



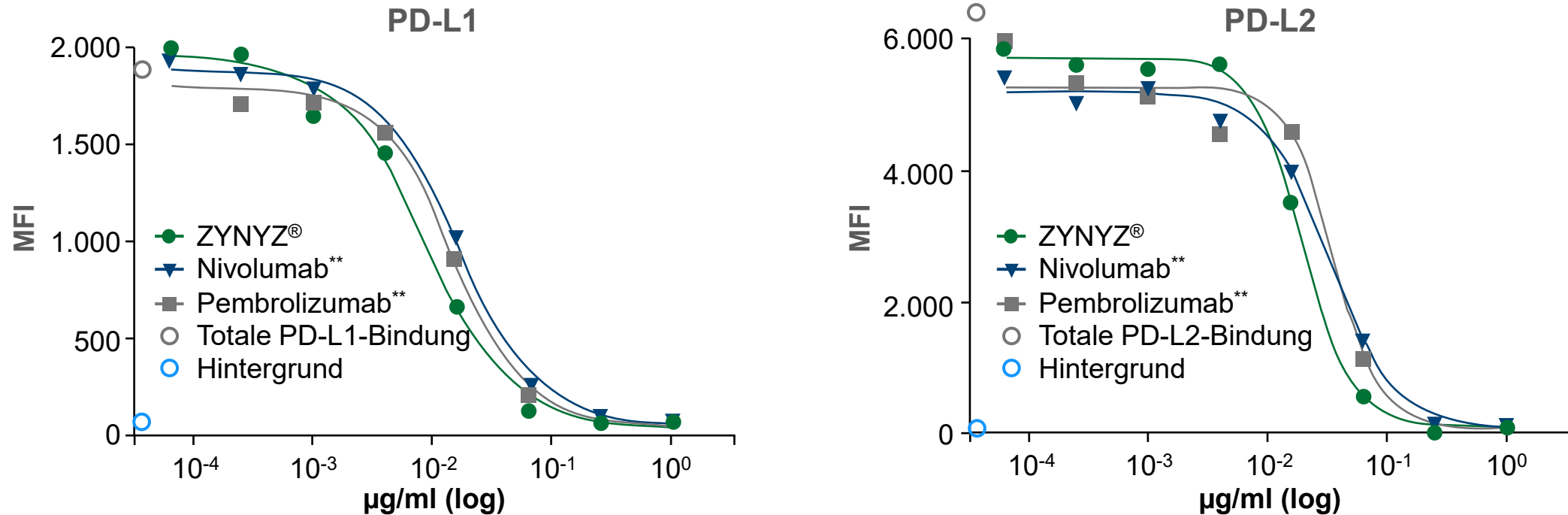
Zur Fachinformation

Vielen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit

Präklinische Daten: Effektive PD-1-Inhibition durch ZYNYZ®¹

Inhibition der Bindung von löslichem PD-L1 oder PD-L2 unter titrierten Konzentrationen von anti-PD-1 mAbs*

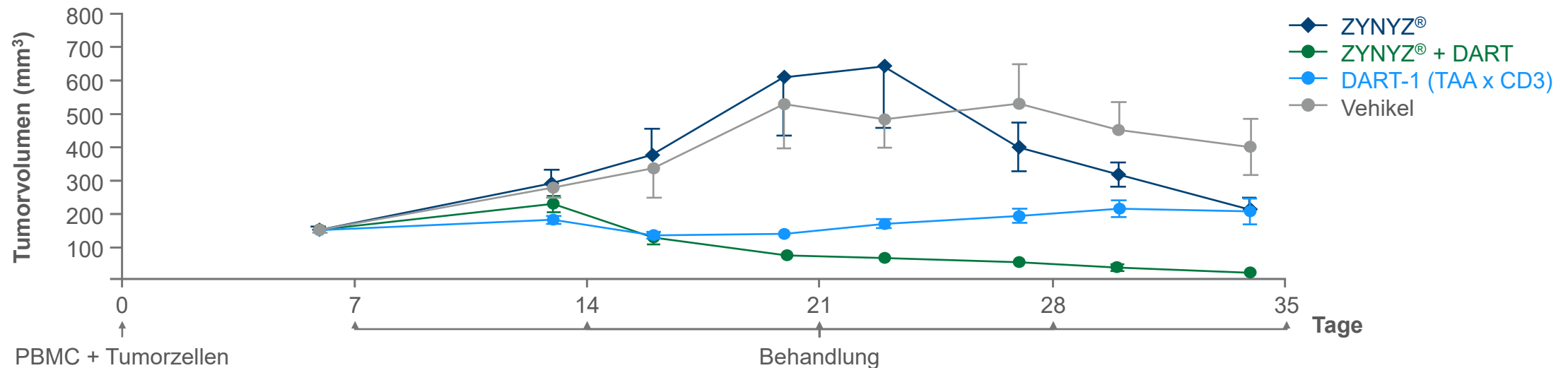


ZYNYZ® zeigte *in vitro* eine effektive Inhibition der PD-1-Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 auf

* NS0-PD-1+-Zellen. ** Replikas von Nivolumab und Pembrolizumab produziert von MacroGenics. Die präsentierten präklinischen Daten sind nicht als Hinweis auf klinische Wirksamkeit zu verstehen.
mAb, monoclonal antibody; MFI, mean fluorescence intensity; PD-(L)1, programmed cell death-(ligand) 1; PD-L2, programmed cell death-ligand 2.

Präklinische Daten: Erhöhte Anti-Tumoraktivität durch ZYNYZ®

Anti-Tumor-Aktivität von ZYNYZ®



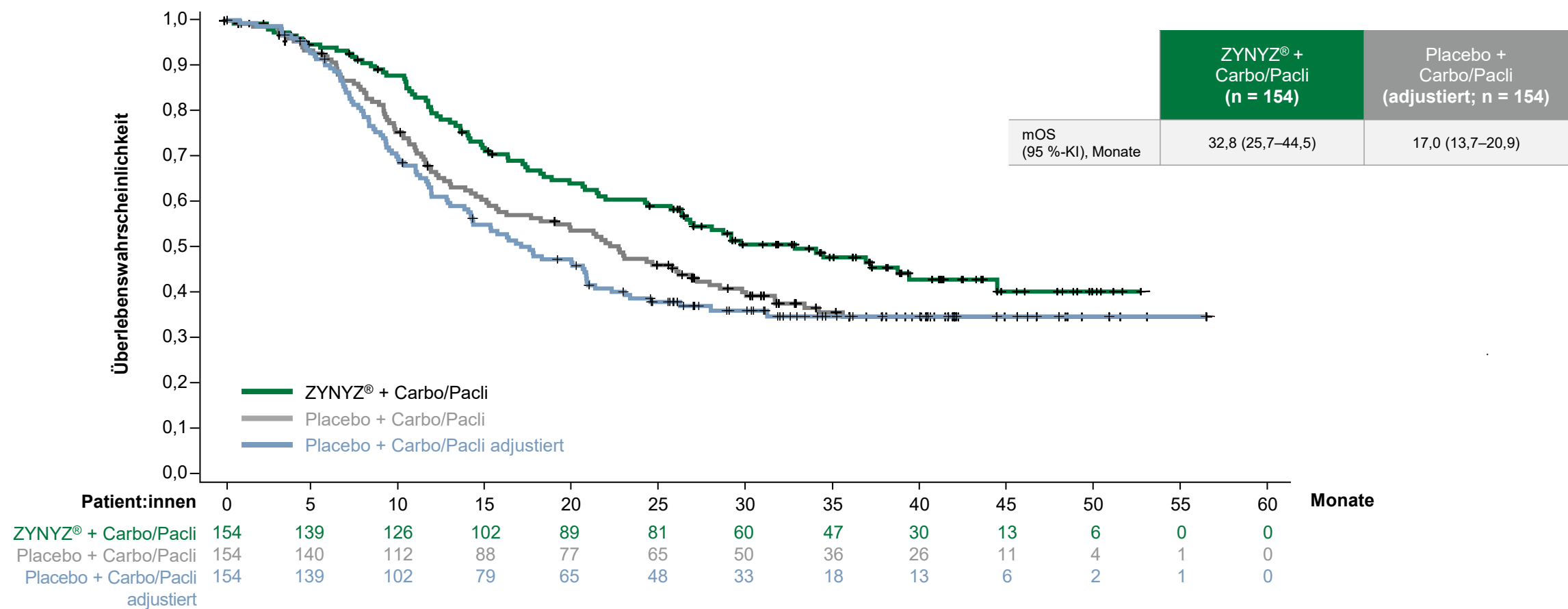
In HNSCC-Mausmodellen zeigte die Behandlung mit ZYNYZ® eine erhöhte Anti-Tumoraktivität der T-Zellen, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit CD3xTAA-DART-Molekülen¹

DART-Moleküle sind bispezifische Antikörper (bsAbs), die so konzipiert sind, dass sie gleichzeitig an zytotoxische T-Zellen und Tumorzellen binden mit dem theoretischen Ziel, die T-Zell-vermittelte Zytotoxizität zu fördern und so eine gezielte Abtötung von Tumorzellen zu ermöglichen.

* Replikas von Nivolumab und Pembrolizumab produziert von MacroGenics. Die präsentierten präklinischen Daten sind nicht als Hinweis auf klinische Wirksamkeit zu verstehen.
CD3, cluster of differentiation 3; DART, dual-affinity re-targeting; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; IFN γ , interferon gamma; mAb, monoclonal antibody; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; SEB, Staphylococcus-Enterotoxin-B; TAA, Tumor-assoziiertes Antigen; TME, Tumormikroumgebung.

POD1UM-303: OS-Sensitivitätsanalyse¹

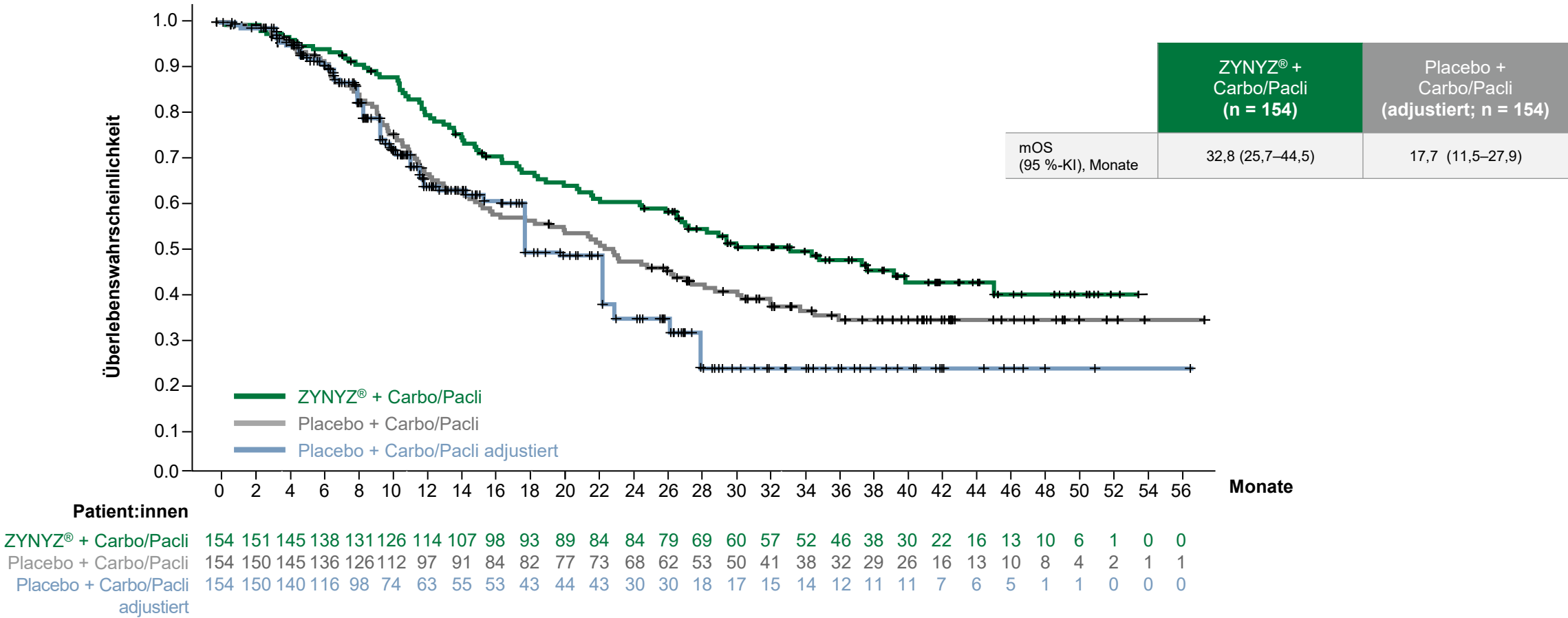
Adjustiert für Crossover unter Verwendung von RPSFTM



Datenstichtag: 1 August 2025.
Carbo/Pacli, Carboplatin-Paclitaxel; RPSFTM, rank preserving structure failure time model.
1. Rao, S. et al. ESMO Immuno-Oncology 2025. Oral presentation 123MO.

POD1UM-303: OS-Sensitivitätsanalyse¹

Adjustiert für Crossover unter Verwendung von IPCW



Datenstichtag: 1 August 2025.
Carbo/Pacli, Carboplatin-Paclitaxel; IPCW, inverse probability of censoring weighting method.
1. Rao, S. et al. ESMO Immuno-Oncology 2025. Oral presentation 123MO.