



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Hetronify

Estensione delle indicazioni nel carcinoma a cellule squamose dell'esofago

Autore: Emiliano Cappello

Revisore: Daniela Gabbia

Aprile 2026

Il 26 marzo 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha adottato un parere positivo per una nuova indicazione terapeutica del farmaco Hetronifly (serplulimab). In particolare, Hetronifly in associazione a chemioterapia a base di fluoropirimidine e platino è ora indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma esofageo a cellule squamose (*Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC*) non resecabile, localmente avanzato, recidivante o metastatico, i cui tumori esprimono PD-L1 con *Combined Positive Score (CPS) ≥ 5*.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Hetronifly (serplulimab) è un anticorpo monoclonale umanizzato appartenente alla classe degli inibitori dei *checkpoint* immunitari PD-1. Il farmaco agisce legando il recettore PD-1 (*Programmed Death-1*) espresso sulla superficie delle cellule T attivate, bloccandone l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 rappresenta un importante regolatore negativo della risposta immunitaria mediata dalle cellule T. L'interazione PD-1/PD-L1 costituisce uno dei principali meccanismi attraverso cui le cellule tumorali riescono a eludere il riconoscimento e la distruzione da parte del sistema immunitario. Attraverso il blocco di questo asse, serplulimab ripristina e potenzia l'attività delle cellule T citotossiche, inducendo una risposta immunitaria antitumorale più efficace¹.

Prima dell'estensione di indicazione al ESCC, il farmaco risultava già approvato nel carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso (*extensive stage small cell lung cancer, ES-SCLC*). Contestualmente è stata estesa l'indicazione anche al carcinoma polmonare non a piccole cellule non squamoso (*non-small cell lung carcinoma, NSCLC non squamoso*)².

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma esofageo a cellule squamose (*Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC*) è una neoplasia aggressiva che origina dall'epitelio squamoso dell'esofago ed è frequentemente associata a fattori di rischio quali fumo, consumo di alcol e alimentazione scorretta. La prognosi è complessivamente sfavorevole, soprattutto negli stadi avanzati, anche se l'introduzione di approcci terapeutici combinati ha progressivamente aumentato le possibilità di controllo della malattia in specifici sottogruppi di pazienti.

Le opzioni terapeutiche dipendono dallo stadio di malattia e dalle condizioni cliniche del paziente. Nei tumori localizzati o localmente avanzati resecabili, il trattamento standard è rappresentato dalla combinazione di chemioradioterapia neoadiuvante (carboplatino e paclitaxel o cisplatino e fluoropirimidine) seguita da esofagectomia. Nei pazienti non candidabili a chirurgia, la chemioradioterapia definitiva è l'alternativa con intento curativo.

Nella malattia avanzata o metastatica, lo standard terapeutico prevede da tempo una chemioterapia sistemica a base di composti del platino (cisplatino o carboplatino) associata a fluoropirimidine (5-fluorouracile o capecitabina), con eventuale impiego di tassani in specifici contesti. Tuttavia, i benefici in termini di sopravvivenza sono limitati e spesso associati a tossicità rilevanti³.

Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori del *checkpoint* immunitario ha modificato in modo significativo lo scenario nella terapia farmacologica del ESCC. Tra i farmaci approvati rientrano nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, toripalimab e tislelizumab, utilizzati in combinazione con chemioterapia in prima linea nei pazienti con malattia avanzata selezionati in base all'espressione di PD-L1, oppure in monoterapia nelle linee successive dopo fallimento della chemioterapia. Inoltre, nivolumab è approvato anche nel *setting* adiuvante nei pazienti sottoposti a chemioradioterapia neoadiuvante e chirurgia con residuo patologico di malattia⁴⁻⁸.

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

La raccomandazione dell'EMA si basa sui dati dello studio clinico ASTRUM-007, *trial* di fase 3 randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, che ha coinvolto 551 pazienti con ESCC localmente avanzato o metastatico, non precedentemente trattato e con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere serplulimab in associazione a chemioterapia a base di cisplatino e 5-fluorouracile oppure placebo più la stessa chemioterapia somministrata ogni 2 settimane.

Il trattamento con serplulimab in combinazione con chemioterapia ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS), con una mediana di 5,8 mesi rispetto a 5,3 mesi nel gruppo controllo (HR 0,60; IC 95% 0,48–0,75; $p < 0,0001$). È stato, inoltre, osservato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), con una mediana di 15,3 mesi nel gruppo serplulimab rispetto a 11,8 mesi nel gruppo placebo (HR 0,68; IC 95% 0,53–0,87; $p = 0,0020$).

Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 si sono verificati nel 53% dei pazienti trattati con serplulimab in associazione a chemioterapia e nel 48% dei pazienti trattati con placebo in associazione a chemioterapia. Nel complesso, il profilo di tollerabilità è risultato gestibile e coerente con quello atteso per le terapie immuno-oncologiche in associazione a chemioterapia⁹.

Sulla base di questi risultati, il rapporto beneficio-rischio di serplulimab in associazione a chemioterapia è stato ritenuto favorevole nel trattamento di prima linea dei pazienti con ESCC avanzato PD-L1 positivo¹⁰.

Ulteriori evidenze derivano da uno studio osservazionale multicentrico *real-world* che ha incluso 104 pazienti trattati con serplulimab in prima linea nella pratica clinica. In tale contesto, è stata osservata una percentuale di risposta obiettiva (*overall response rate*, ORR) del 40% e un *Disease Control Rate* (DCR) del 97,8%. La sopravvivenza libera da progressione "*real-world*" (rwPFS) è risultata pari a 12 mesi, mentre la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta, con una sopravvivenza a un anno del 73,5%. Il profilo di sicurezza è risultato favorevole, con un numero limitato di eventi avversi gravi riportati¹¹.

Bibliografia

1. Zhang Y et al. Insights into the mechanisms of serplulimab: a distinctive anti-PD-1 monoclonal antibody. *mAbs* 2024; 16(1): 2419838. doi: 10.1080/19420862.2024.2419838.
2. [European Medicines Agency \(EMA\). Hetronify \(serplulimab\) – EPAR – Summary of product characteristics.](#)
3. Obermannová R, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):992-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
4. [European Medicines Agency. Opdivo \(nivolumab\) – Summary of Product Characteristics. EMA; 2026.](#)
5. [European Medicines Agency. Keytruda \(pembrolizumab\) – Summary of Product Characteristics. EMA; 2026.](#)
6. [European Medicines Agency. Tevimbra \(tislelizumab\) – Summary of Product Characteristics. EMA; 2026.](#) Available at:

7. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma (CheckMate 648). *N Engl J Med*. 2022;386:449–462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380
8. Kelly RJ, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (CheckMate 577). *N Engl J Med*. 2021;384:1191–1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125
9. Song Y, et al. First-line serplulimab or placebo plus chemotherapy in PD-L1-positive esophageal squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2023 Feb;29(2):473-482. doi: 10.1038/s41591-022-02179-2
10. [European Medicines Agency \(EMA\). Hetronify: opinion on variation to the marketing authorisation. EMA website, 27 March 2026.](#)
11. Yan F, et al. Real-world first-line serplulimab therapy for advanced esophageal cancer: effectiveness, safety, and clinical implications. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Aug 6;12:1637458. doi: 10.3389/fmed.2025.1637458.