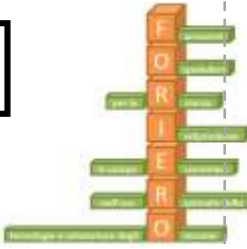


IMMUNOTERAPIA nell'ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO, GIUNZIONE GASTROESOFAGEA e/o ESOFAGO HER2-



TISLELIZUMAB
I Linea G/GEJ AC HER2-
+ Pt e FP

Studio RATIONALE-305 ^(1,2)

Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco
efficacia e sicurezza della prima linea a base di tislelizumab + chemioterapia a base di platino e fluoropirimidina
VERSUS placebo + chemioterapia a base di platino e fluoropirimidina in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della
giunzione gastroesofagea localmente avanzato non resecabile o metastatico, **HER2 negativo**, indipendentemente dallo
stato di espressione di PD-L1. Arruolati 997 pz tra 23 e 84 anni, 23.1% popolazione caucasica e 73.8% popolazione
asiatica, randomizzati 1:1 a ricevere tislelizumab 200 mg o placebo per via endovenosa ogni tre settimane in
combinazione con chemioterapia (oxaliplatino e capecitabina, oppure cisplatino e 5-fluorouracile)

Endpoint primario: 1) OS pz i cui tumori esprimono PD-L1 con un punteggio di **Positività dell'Area Tumorale (TAP)**
≥5%: HR 0.74, P=0.006 (17.2 mesi vs 12.6 mesi); 2) OS in tutti i pz randomizzati: HR 0.80, P=0.001 (15.0 mesi vs 12.9
mesi)

Endpoint secondari: 1) PFS: 7.2 mesi vs 5.9 mesi (HR 0.68); 2) ORR: 51.5% vs 42.6%; 3) DoR: 8.6 mesi vs 7.2 mesi

Eventi avversi di grado 3 o superiore: 54% vs 50%

4

EMA 18/10/2024

AIFA CdA 26/02/2026
Rimborsato H/OSP,
Registro AIFA
14/04/2026 ⁽³⁾

Prezzo ex-factory
€ 2.680,88 €/conf
flaconcino 100 mg ⁽³⁾

NIVOLUMAB
I Linea G/GEJ/E AC HER2-
+ Pt e FP

Studio CheckMate649 ⁽⁴⁾

Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in aperto, che ha confrontato l'efficacia e la
sicurezza di nivolumab più chemioterapia o sola chemioterapia in pazienti con adenocarcinoma
gastrico, della giunzione gastroesofagea o esofageo non resecabile, **HER2-negativo** e non
precedentemente trattato, indipendentemente dall'espressione del ligando PD-L1. Arruolati
1581 pz dei quai 955 con CPS≥5 tra 18 e 90 anni, 69% popolazione caucasica e 25% popolazione
asiatica, randomizzati 1:1 a ricevere nivolumab (360 mg ogni 3 settimane o 240 mg ogni 2
settimane) più chemioterapia (capecitabina e oxaliplatino ogni 3 settimane o leucovorina,
fluorouracile e oxaliplatino ogni 2 settimane) o sola chemioterapia.

Endpoint primari in pz con PD-L1 CPS≥5 : 1) PFS: 8.31 mesi vs 6.05 mesi (HR 0.68, P <0.0001) ; 2)
OS: HR 0.69, P <0.0001 (14.4 mesi vs 11.1 mesi)

Endpoint secondari: 2) ORR: 60% vs 45%; 3) DoR: 9.69 mesi vs 6.97 mesi

Eventi avversi di grado 3 o superiore: 60% vs 44%

4

AIFA innovatività esito
negativo 02/11/2022 ⁽⁵⁾

AIFA Rimborsato H/OSP,
Registro di monitoraggio
03/11/2022 ⁽⁶⁾

Prezzo ex-factory
1.787,27 €/conf
flaconcino 120 mg,
3.574,53 €/conf
flaconcino 240 mg ⁽⁷⁾

EMA: 24/06/2021

Review⁽¹⁶⁾ + LG^(17,18):
tislelizumab/chemioterapia
efficacia sovrapponibile a
pembrolizumab/chemiotera
pia
e
nivolumab/chemioterapia,
ed è associato a un'incidenza
simile o inferiore di eventi
avversi di grado ≥ 3 correlati
al trattamento.
NCCN Evidence Blocks⁽¹⁹⁾:
tislelizumab,
pembrolizumab, nivolumab
stesse linee terapeutiche (in
evoluzione)

**Follow-up Studio
CheckMate649** ⁽¹⁵⁾
Follow-up a 5 anni
Endpoint primari:
1) PFS: 10% vs 6%; 2)
OS: 16% vs 6%
Endpoint secondari:
2) ORR: 58% vs 46%
Eventi avversi di
grado 3 o superiore:
60% vs 45%

PEMBROLIZUMAB
I Linea G/GEJ AC HER2-
+ Pt e FP

Studio KEYNOTE-859 ⁽⁸⁾

Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia e la
sicurezza di pembrolizumab/placebo in combinazione con la chemioterapia standard in pazienti con
adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea **HER2-negativo** localmente avanzato o
metastatico, indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1. Arruolati 1579 pz tra 24 e 86
anni, 55,5% popolazione caucasica e 33,1% popolazione asiatica, randomizzati 1:1 a ricevere
pembrolizumab 200 mg o placebo per via endovenosa ogni tre settimane in combinazione con
chemioterapia.

Endpoint primari: 1) OS: HR 0.74, P <0.0001 (13 mesi vs 11.4 mesi)

Endpoint secondari: 1) PFS: 6.9 mesi vs 5.6 mesi (HR 0.72); 2) ORR: 52% vs 43%; 3) DoR: 8.3 mesi vs
5.6 mesi

Eventi avversi di grado 3 o superiore: 23% vs 19%

4

EMA: 20/07/2023

AIFA Rimborsato
H/OSP, Registri di
monitoraggio AIFA
04/03/2025 ⁽⁹⁾

Prezzo ex-factory
€ 3.798,34 €/conf
1 flaconcino 100
mg ⁽¹⁰⁾

AIFA innovatività:
esito negativo per indicazione HER2-neg⁽¹¹⁾



Recenti Terapie nell'ADENOCARCINOMA DELLO STOMACO, GIUNZIONE GASTROESOFAGEA e/o ESOFAGO HER2+



TRASTUZUMAB DERUXTECAN
Monoterapia II Linea
G/GEJ AC HER2+

PEMBROLIZUMAB
I Linea G/GEJ AC HER2+
+ trastuzumab, Pt e FP

Studio DESTINY-Gastric04 (confermativo) ⁽¹²⁾

Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato, non resecabile o metastatico **HER2-positivo**, che hanno avuto una progressione durante o dopo un trattamento con regime contenente trastuzumab. Arruolati 494 pz tra 21 e 87 anni, 48.9% popolazione caucasica e 40.1% popolazione asiatica, randomizzati 1:1 a ricevere trastuzumab deruxtecan o ramucirumab più paclitaxel.

Endpoint primario: OS: HR 0.70, P=0.0044 (14.7 mesi vs 11.4 mesi)

Endpoint secondari: 1) PFS: 6.7 mesi vs 5.6 mesi (HR 0.74); **2) ORR:** 44.3% vs 29.1%; **3) DoR:** 7.4 mesi vs 5.3 mesi

EMA: 10/11/2022

AIFA Rimborsato
H/OSP, Registro di
monitoraggio
21/12/2023 ⁽¹³⁾

Prezzo ex-factory
2.332,56 €/conf
flaconcino 100 mg ⁽¹³⁾

LG^(17,18), NCCN Evidence
Blocks⁽¹⁹⁾:
I linea pembrolizumab ±
trastuzumab ±
chemioterapia;
II linea: trastuzumab
deruxtecan

Studio DESTINY-Gastric05⁽²⁰⁾

Ongoing: Studio di fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato testa a testa versus pembrolizumab

EMA: 20/07/2023

Studio KEYNOTE-811 ⁽¹⁴⁾

Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di pembrolizumab/chemioterapia-standard/trastuzumab VERSUS placebo/chemioterapia-standard/trastuzumab in pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea **HER2-positivo** localmente avanzato o metastatico, senza precedente trattamento di prima linea, indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1. Arruolati 698 pz tra 19 e 85 anni, 63% popolazione caucasica e 33% popolazione asiatica, randomizzati 1:1 a ricevere pembrolizumab 200 mg o placebo per via endovenosa ogni tre settimane in combinazione con chemioterapia e trastuzumab. (2018-2024)

Endpoint primari: 1) PFS: 10 mesi vs 8.1 mesi (HR 0.72, P=0,0002) ; **2) OS:** HR 0.80, P = 0.004 (20 mesi vs 16.9 mesi)

Endpoint secondari: 2) ORR: 73% vs 58%; **3) DoR:** 11.3 mesi vs 9.5 mesi

Eventi avversi di grado 3 o superiore: 58% vs 51%

3

AIFA Rimborsato
H/OSP, Registri di
monitoraggio AIFA
04/03/2025 ⁽⁹⁾

AIFA innovatività:
esito positivo per
indicazione HER2-pos;
⁽¹¹⁾

Prezzo ex-factory
€ 3.798,34 €/conf
1 flaconcino 100
mg ⁽¹⁰⁾

TRIAL REGISTRATIVI

EMA

AIFA

REAL WORLD EVIDENCE

ESMO-MCBS score

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025

2026



*Legenda

G/GEJ/E AC: gastric, gastroesophageal junction, esophageal adenocarcinoma (adenocarcinoma gastrico, giunzione gastroesofagea ed esofago)

HER2: recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano

Pt: platino

FP: fluoropirimidine

PD-L1: ligando 1 della proteina di morte programmata

OS: sopravvivenza globale (*overall survival*)

PFS: sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*)

ORR: tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*)

DoR: durata della risposta

HR: hazard ratio, HR<1 minor rischio nel gruppo di trattamento

CPS: punteggio combinato positivo

ND: non determinato

LG: linee guida

Bibliografia:

1 – BMJ. 2024 May 28;385:e078876. doi: 10.1136/bmj-2023-078876.

2 – Adv Ther. 2026 Jan;43(1):165-183. doi: 10.1007/s12325-025-03415-0. Epub 2025 Nov 18.

3 - Determina n. 1658/2025; Det. Pres. 439/2026 AIFA

4- Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

5- Det n. 773 del 24/10/2022 GU n.256 del 02/11/2022

6- AIFA Determina n. 772/2022

7- AIFA Determina n. 267/2025

8- Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6

9- AIFA Determina n. 240/2025

10- AIFA Determina Pres. - 4-2026

11- GU Serie Generale n.51 del 03-03-2025 - Determina n. 240/2025

12- N Engl J Med. 2025 Jul 24;393(4):336-348. doi: 10.1056/NEJMoa2503119

13- AIFA Determina n. 760/2023

14- Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208.doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0

15 - Ann Oncol. 2026 Feb 11:S0923-7534(26)00059-1. doi: 10.1016/j.annonc.2026.02.003

16 - Gastric Cancer . 2025 Nov;28(6):1021-1032. doi: 10.1007/s10120-025-01660-4

17- J Clin Oncol. 2026 Apr 20;44(12):1145-1165. doi: 10.1200/JCO-25-02958. Epub 2026 Feb 26.

18 – Oncol Res Treat. 2026 Feb 19:1-16. doi: 10.1159/000550791

19 - <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines> NCCN Guidelines® :Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Gastric Cancer

20 - ESMO Gastrointest Oncol. 2026 Jan 20;11:100294. doi: 10.1016/j.esmogo.2025.100294 enerthu+pembro

ESMO-MCBS score: <https://www.esmo.org/frameworks-and-tools/esmo-mcbs/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>

AIFA: <https://www.aifa.gov.it/>

EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

