



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Opdivo

Estensione dell'indicazione terapeutica per il trattamento
neoadiuvante e adiuvante del NSCLC

Autore: Valerio Liguori, Lucia Gozzo
Aprile 2025

Recentemente, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha approvato una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del farmaco Opdivo. La nuova raccomandazione adottata dal CHMP riguarda il trattamento neoadiuvante in associazione a chemioterapia a base di platino, seguito da una terapia e adiuvante in monoterapia nei pazienti con cancro al polmone non a piccole cellule (NSCLC) con espressione PD-L1 $\geq 1\%$.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Nivolumab è un anticorpo monoclonale appartenente alla classe degli inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICI), che ha come bersaglio il *Programmed cell death protein 1* (PD-1), recettore che regola l'attività delle cellule T nelle risposte immunitarie. In particolare, attraverso il blocco del legame del PD-1 ai *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1) e *Programmed Death Ligand 2* (PD-L2), aumenta la risposta immunitaria promuovendo di conseguenza l'attività antitumorale. [1]. Il farmaco è già approvato, in monoterapia o in associazione, per numerose patologie, in particolare nel melanoma, nel NSCLC (incluso il trattamento neoadiuvante del NSCLC resecabile ad alto rischio di recidiva con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$), nel carcinoma a cellule renali, nel carcinoma squamoso della testa e del collo, nel mesotelioma pleurico, nel carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), nel carcinoma uroteliale, nel carcinoma epatocellulare, nel linfoma di Hodgkin, nel carcinoma squamocellulare dell'esofago, dell'adenocarcinoma dello stomaco, della giunzione gastro-esofagea o dell'esofago, nel cancro del colon-retto con elevata instabilità dei microsatelliti o deficit di riparazione del *mismatch*[1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il tumore al polmone è la principale causa di decesso per cancro e può essere classificato in NSCLC e SCLC (85% e 15% dei casi, rispettivamente). Ad oggi, il trattamento del NSCLC include diverse opzioni terapeutiche, la cui scelta dipende dal tipo di tumore, dalla sede, dalla gravità, dal grado di diffusione e dallo stato di salute del paziente [2-4].

In particolare, nel caso di tumori localizzati operabili la chirurgia risulta essere fondamentale, seguita o meno da terapia adiuvante con chemioterapici (in genere regimi a base di cisplatino), terapia *target* (scelta sulla base della presenza o meno di una specifica mutazione) o immunoterapia. Gli immunoterapici ad oggi approvati per il trattamento adiuvante di tumori resecabili ad alto rischio di recidiva, in cui hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia, sono atezolizumab in caso di espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ e pembrolizumab indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1; tuttavia, nel caso del pembrolizumab, l'indicazione non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale [5-7].

Inoltre, è possibile utilizzare il pembrolizumab in associazione a chemioterapia a base di platino come trattamento neoadiuvante, proseguito in monoterapia come trattamento adiuvante dopo chirurgia.

Infine, per la malattia metastatica sono disponibili numerose alternative, da utilizzare sulla base della presenza o meno di mutazioni *target* (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET*, *NTRK*, *MET*) e dell'espressione di PD-L1 [2-4].

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

La nuova indicazione di nivolumab è stata valutata nello studio NADIM II, studio multicentrico di fase II, randomizzato, in aperto [8] e nel CheckMate 77T, studio multicentrico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo [9, 10].

Lo studio di fase II è stato condotto su 86 pazienti con NSCLC reseccabile, randomizzati 2:1 a ricevere nivolumab+chemio a base di platino o solo chemio a base di platino come trattamento neoadiuvante, seguito da chirurgia e monoterapia a base di nivolumab nei pazienti del gruppo sperimentale senza malattia residua (margini negativi alla resezione).

Lo studio di fase III ha previsto l'arruolamento di 461 pazienti con NSCLC reseccabile, *naïve* al trattamento, randomizzati 1:1 a ricevere nivolumab+chemio a base di platino o placebo+chemio a base di platino come trattamento neoadiuvante, seguito da chirurgia e terapia adiuvante con nivolumab in monoterapia o placebo+chemioterapia.

In entrambi gli studi, nivolumab aggiunto alla chemio neoadiuvante e proseguito in monoterapia in adiuvante si è dimostrato migliore rispetto alla chemioterapia.

In particolare, nell'analisi ad interim a 25,4 mesi del CheckMate 77T, nivolumab ha dimostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) rispetto al placebo (mediana non raggiunta per il gruppo nivolumab versus 18,4 mesi per il gruppo placebo, HR 0.58; 97.36% CI, 0.42 - 0.81; $P < 0.001$), in particolare nei pazienti con PD-L1 $\geq 1\%$. Inoltre, è stata osservata una risposta patologica completa nel 25,3% dei pazienti trattati con nivolumab rispetto al 4,7% dei pazienti del gruppo di controllo (odds ratio 6.64; 95% CI 3.40-12.97), e una risposta patologica maggiore nel 35,4% e nel 12,1% rispettivamente (odds ratio 4.01; 95% CI 2.48-6.49).

Eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati evidenziati nel 32,5% dei pazienti del gruppo nivolumab e nel 25,2% dei pazienti del gruppo controllo. In generale, il profilo di sicurezza è risultato in linea con quello già noto da studi precedenti.

Bibliografia

1. [Agenzia Europea dei Medicinali. Opdivo. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.](#)
2. [Linee guida Neoplasie del polmone Edizione 2024.](#)
3. Hendriks LE et al. ESMO Guidelines Committee. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023
4. Hendriks LE et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023