



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Tevimbra

Estensione dell'indicazione per adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva

Autore: Valerio Liguori

Revisore: Ambra Grolla

Settembre 2025

Il CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), nella riunione del 21-24 luglio 2025, ha espresso parere positivo circa la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale tislelizumab (Tevimbra). La nuova indicazione prevede il trattamento neoadiuvante, in combinazione con chemioterapia a base di platino, e adiuvante in monoterapia, di adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) resecabile ad alto rischio di recidiva.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Tislelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della variante G4 (IgG4) dell'immunoglobulina che si lega al dominio extracellulare della *Programmed cell Death Protein 1* (PD-1). Con un meccanismo competitivo, inibisce il legame sia di PD-L1 (*Programmed Cell Death-Ligand 1*) che di PD-L2 (*Programmed Cell Death Ligand 2*), bloccando la via di segnalazione negativa mediata da PD-1 e potenziando di conseguenza l'attività funzionale delle cellule T, come dimostrato in modelli cellulari in vitro [1].

Il farmaco è già approvato, in combinazione con chemioterapia o in monoterapia, è già indicato per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC squamoso e non squamoso, localmente avanzato o metastatico, nel carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC), nell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, nel carcinoma a cellule squamose dell'esofago, nel carcinoma nasofaringeo.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il cancro al polmone rappresenta una delle principali cause di morte per cancro nel mondo e può essere classificato in NSCLC e SCLC. Il NSCLC ha 4 stadi identificabili attraverso la classificazione TNM (tumore, linfonodi, metastasi) [2]. Il trattamento può prevedere differenti alternative farmacologiche che dipendono dalla localizzazione, dallo stadio, dalla diffusione e dal tipo di tumore [3-4]. In generale, sulla base delle diverse condizioni del paziente e, soprattutto, dello stadio del tumore, è possibile intervenire con differenti strategie che prevedono la chemioterapia, la chirurgia e/o la radioterapia in combinazione con terapia mirata a base di anticorpi monoclonali (altri immunoterapici come nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, cemiplimab, atezolizumab, durvalumab; anti-VEGF come bevacizumab; anticorpi bispecifici come amivantamab contro EGFR-MET) e inibitori della crescita tumorale (antiEGFR come erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib; antiALK come crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib; inibitori di ROS1 come crizotinib, entrectinib, repotrectinib; inibitori di RET come selpercatinib; inibitori di KRAS come sotorasib, adagrasib; inibitori di MET come capmatinib, tepotinib; inibitori di chinasi di fattori proangiogenici come nintedanib) [5].

Negli stadi precoci, è prevista la combinazione di un farmaco a base di platino con altro farmaco come vinorelbina, docetaxel o paclitaxel o l'approccio combinato a base di chemioterapia neoadiuvante e immunoterapia. Il trattamento standard dello stadio I e II prevede, inoltre, la resezione chirurgica. Relativamente allo stadio III e IV, vi può essere un approccio combinato a base di chemioterapia, terapia mirata, radioterapia e/o chirurgia [2].

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

Dati provenienti dallo studio RATIONALE-315, di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 50 centri, hanno permesso di valutare l'efficacia perioperatoria di tislelizumab nel trattamento del NSCLC resecabile. Sono stati inclusi pazienti adulti con NSCLC squamoso o non squamoso in stadio II-IIIa non trattato e sono stati assegnati 1:1 a ricevere tislelizumab neoadiuvante 200 mg o placebo endovena ogni 3 settimane, più chemioterapia a base

di platino seguita da intervento chirurgico e tislelizumab adiuvante 400 mg o placebo ogni 6 settimane. Nello specifico, sono stati arruolati 453 pazienti, assegnati al gruppo in trattamento con tislelizumab (n=226) o placebo (n=227). L'età mediana era di 62 anni e la maggior parte dei pazienti erano di sesso maschile (n=410; 91%). Al 21 agosto 2023 (data di *cutoff* per l'analisi ad interim della sopravvivenza libera da eventi), con una durata mediana di *follow-up* di 22 mesi, tislelizumab ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da eventi rispetto al placebo. Il tasso di risposta patologica maggiore è stato significativamente più alto nel gruppo in trattamento (56%) rispetto al gruppo placebo (15%; differenza del 41%). Per quanto riguarda la sicurezza, eventi avversi (AE) di grado ≥ 3 ed AE gravi correlati al trattamento si sono verificati rispettivamente in 163 (72%) e 35 (15%) pazienti nel gruppo tislelizumab, e rispettivamente in 150 (66%) e 18 (8%) pazienti nel gruppo placebo. L'evento avverso correlato al trattamento di grado ≥ 3 più comune è stata la riduzione della conta dei neutrofili (61% nel gruppo tislelizumab contro 59% nel gruppo placebo). Il 14% dei pazienti (n=31) nel gruppo tislelizumab e il 20% (n=45) nel gruppo placebo sono deceduti durante lo studio. Alla luce di questi risultati, tislelizumab perioperatorio più chemioterapia neoadiuvante ha mostrato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo dell'efficacia e un profilo di sicurezza gestibile rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con NSCLC resecabile in stadio II-IIIa [6].

Bibliografia

1. [Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.](#)
2. [Manuale MSD](#). Disponibile al link:
3. [Linee guida Neoplasie del polmone Edizione 2024.](#)
4. 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
5. [Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro.](#)
6. Yue, D., Wang, W., Liu, H., Chen, Q., Chen, C., Liu, L., Zhang, P., Zhao, G., Yang, F., Han, G., Cheng, Y., Yu, B., Yang, Y., Chen, H., Jiang, J., Tan, L., Xu, S., Mao, N., Hu, J., Zhang, L., ... RATIONALE-315 investigators (2025). Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. The Lancet. Respiratory medicine, 13(2), 119–129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00269-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00269-8)