



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Adstiladrin

Parere positivo per il carcinoma della vescica non muscolo-invasivo

Autore: Eleonora Francesca Manenti
Revisore: Raffaella Di Napoli

Aprile 2026

Il 26 marzo 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo per il rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio condizionata di Adstiladrin (nadofaragene firadenovec), indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma della vescica non muscolo-invasivo (*Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*, NMIBC) non responsivo al Bacillus Calmette-Guérin (BCG) con carcinoma in situ (CIS) con o senza tumori papillari.

Descrizione del farmaco e meccanismo d’azione

Adstiladrin, il cui principio attivo è il nadofaragene firadenovec, è una terapia genica antineoplastica basata su un vettore adenovirale ricombinante di tipo 5, non replicante, contenente il transgene interferone $\alpha 2b$ (IFN- $\alpha 2b$) umano.

La sua somministrazione intravesicale consente l’induzione dell’espressione dell’IFN- $\alpha 2b$ nelle cellule tumorali e nell’urotelio vescicale, che a sua volta attiva una risposta immunitaria antitumorale [1].

Il farmaco viene somministrato mediante instillazione intravesicale di 75 mL ogni tre mesi.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma della vescica rappresenta una delle neoplasie più frequenti, con una maggiore incidenza nei soggetti di sesso maschile e un’età media alla diagnosi compresa tra 70 e 84 anni. La malattia viene classificata in base alla profondità di invasione della parete vescicale secondo il sistema TNM dell’*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

I tumori confinati alla mucosa o alla lamina propria, che non si estendono allo strato muscolare della vescica e comprendono gli stadi Ta, T1 e il carcinoma in situ (CIS), sono definiti come carcinoma della vescica non muscolo-invasivo (*Non-Muscle Invasive Bladder Cancer*, NMIBC). Al contrario, i tumori che invadono il muscolo detrusore sono classificati come carcinoma della vescica muscolo-invasivo (MIBC) e sono generalmente associati a una prognosi peggiore rispetto al NMIBC. Circa il 75% delle diagnosi di cancro della vescica rientra nella categoria NMIBC.

I tumori NMIBC sono ulteriormente classificati in basso e alto grado. Quelli a basso grado sono caratterizzati da cellule ben differenziate ed associati a un rischio relativamente basso di progressione. Dall’altra parte, l’NMIBC ad alto grado presenta maggiore atipia cellulare, comportamento biologico più aggressivo e un rischio significativamente più elevato di progressione verso malattia muscolo-invasiva [2].

Il trattamento standard del NMIBC ad alto rischio consiste nella resezione transuretrale del tumore seguita da immunoterapia intravesicale con Bacillus Calmette-Guérin (BCG), somministrata in fase di induzione e mantenimento fino a 3 anni. Sebbene circa il 70% dei pazienti ottenga una risposta completa iniziale, i tassi di recidiva a 5 anni rimangono intorno al 40%. Il NMIBC con CIS non responsivo al BCG è definito come malattia persistente o recidivante entro 12 mesi dal completamento di una terapia adeguata con BCG [3].

In questi pazienti, la cistectomia radicale rappresenta il trattamento standard, garantendo il miglior controllo oncologico ma risultando associata a significativa morbidità e mortalità perioperatoria. Le alternative non chirurgiche comprendono chemioterapie intravesicali, tra cui gemcitabina utilizzata in combinazione con docetaxel. Negli Stati Uniti, pembrolizumab, un inibitore del *checkpoint* immunitario PD-1, è stato approvato dalla FDA come primo immunoterapico sistemico per pazienti con CIS non responsivi al BCG. Un’ulteriore opzione che di recente ha ricevuto un parere positivo da EMA per un’autorizzazione condizionata per il trattamento del NMIBC è nogapendekin alfa inbakicept, un agonista del recettore dell’IL-15 somministrato per via intravesicale in associazione al BCG. In questo contesto di terapie emergenti, nadofaragene firadenovec si distingue come la prima terapia genica specificamente progettata per il NMIBC non responsivo al BCG [4].

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

L’efficacia e la sicurezza di Adstiladrin sono state valutate nello studio di fase III multicentrico, in aperto, a braccio singolo e a dosi ripetute [5]. Sono stati arruolati 157 pazienti, suddivisi in due coorti: soggetti con CIS con o senza tumori Ta/T1 ad alto grado e soggetti con tumori Ta/T1 ad alto grado senza CIS. Il trattamento prevedeva l’instillazione intravesicale di 75 mL di nadofaragene firadenovec (3×10^{11} particelle virali/mL)

ogni 3 mesi per un massimo di 12 mesi (4 dosi), con possibilità di proseguire il trattamento in assenza di recidiva ad alto grado. L'*endpoint* primario era la risposta completa in qualsiasi momento nei pazienti con CIS.

Sei pazienti non soddisfacevano la definizione di NMIBC non responsivo al BCG e sono stati, pertanto, esclusi dalle analisi di efficacia; i restanti 151 pazienti sono stati inclusi nelle analisi di efficacia per protocollo.

Tra i 103 pazienti con CIS \pm Ta/T1 ad alto grado, il 53,4% (IC 95%: 43,3–63,3) ha ottenuto una risposta completa a 3 mesi. Tra i *responder*, la risposta è stata mantenuta nel 45,5% dei pazienti a 12.

Il profilo di sicurezza, valutato sull'intera popolazione di pazienti arruolati, è risultato generalmente favorevole, con eventi avversi prevalentemente transitori e di grado 1–2. Gli effetti indesiderati più comuni includevano secrezioni nel sito di instillazione, spasmo vescicale, urgenza minzionale, ematuria, disuria, infezione del tratto urinario, dolore del tratto urinario inferiore, pollachiuria, affaticamento, piressia, brividi, cefalea e diarrea. Reazioni avverse di grado ≥ 3 si sono verificate nel 20% dei pazienti, con l'ipertensione come evento più frequente (2,5%). L'interruzione del trattamento si è verificata nell'1,9% dei pazienti a causa di spasmo vescicale, secrezioni nel sito di instillazione o neoplasia benigna della vescica. Non sono stati riportati decessi entro 4 mesi dall'ultima dose.

Bibliografia

1. [EMA – Summary of opinion \(initial authorisation\) – Adstiladrin; INN-nadofaragene firadenovec.](#)
2. Lenis AT, et al. Bladder Cancer: A Review. JAMA. 2020 Nov 17;324(19):1980-1991. doi: 10.1001/jama.2020.17598.
3. Colbert L, et al. FDA Approval Summary: Nadofaragene Firadenovec-vncg for Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Clin Cancer Res. 2025 Apr 1;31(7):1182-1185. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2812.
4. Ricciardi G, et al. Urothelial Carcinoma In Situ: Advances in Diagnosis and Management. Clin Genitourin Cancer. 2026 Feb;24(1):102478. doi: 10.1016/j.clgc.2025.102478.
5. Boorjian SA, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):107-117. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30540-4.