



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Hetronify

Estensione di indicazione per il carcinoma polmonare non a piccole cellule

Autore: Giovanna Casili

Revisore: Silvia Pelucchi

Aprile 2026

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), nella riunione del 26 marzo 2026, ha espresso parere positivo in merito alla variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale serplulimab (Hetronifly). Tale variazione introduce una nuova indicazione terapeutica che prevede l'impiego di Hetronifly, in combinazione con chemioterapia a base di carboplatino e pemetrexed, per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) non squamoso privi di mutazioni attivanti dei geni *EGFR*, *ALK* o *ROS1*, con malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico o radioterapico oppure con malattia metastatica.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Serplulimab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG4 che si lega al recettore PD-1 (*programmed cell death-1*), espresso sulla superficie di alcune cellule del sistema immunitario. Attraverso un meccanismo di blocco competitivo, inibisce l'interazione tra PD-1 e i suoi ligandi, in particolare PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*) e PD-L2, bloccando così la trasduzione del segnale inibitorio mediata da questo recettore. Tale interazione, infatti, è normalmente responsabile della *down*-regolazione dell'attività delle cellule T, attraverso l'inibizione della loro proliferazione e della produzione di citochine. Bloccando questo meccanismo, serplulimab ripristina e potenzia la risposta del sistema immunitario, aumentando l'attività funzionale delle cellule T, incluse quelle con attività antitumorale.

Il farmaco è già approvato per il 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 esofageo a cellule squamose (*esophageal squamous cell carcinoma*, ESCC) [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il NSCLC rappresenta circa l'85% di tutti i tumori polmonari ed è una delle principali cause di mortalità oncologica a livello globale. Esso comprende diversi sottotipi istologici, tra cui adenocarcinoma, carcinoma squamoso e carcinoma a grandi cellule [2,3]. Negli ultimi anni, la comprensione dei meccanismi molecolari alla base della patogenesi del NSCLC ha portato allo sviluppo di terapie mirate contro specifiche alterazioni genetiche, come mutazioni di *EGFR*, riarrangiamenti di *ALK* e *ROS1* e mutazioni di *BRAF*. Inoltre, l'introduzione dell'immunoterapia, in particolare degli inibitori dei *checkpoint* immunitari diretti contro PD-1/PD-L1, ha significativamente migliorato la sopravvivenza in una parte selezionata di pazienti. Nonostante questi progressi, la prognosi rimane spesso sfavorevole, soprattutto nei casi diagnosticati in stadio avanzato, evidenziando la necessità di strategie di diagnosi precoce e approcci terapeutici personalizzati [4,5]. Attualmente, il trattamento del NSCLC è fortemente guidato dallo stadio di malattia, dall'espressione di PD-L1 e dalla presenza di alterazioni molecolari bersaglio. Nei pazienti con malattia localmente avanzata/metastatica senza mutazioni *driver*, gli inibitori di PD-1/PD-L1 sono approvati, sia in monoterapia sia in combinazione con chemioterapia, in linee successive o in prima linea (pembrolizumab, nivolumab±ipilimumab, atezolizumab, durvalumab+tremelimumab, sugemalimab, tislelizumab, cemiplimab). Inoltre, regimi combinati immunoterapici e chemioterapici sono indicati come trattamento neoadiuvante e adiuvante nei pazienti con malattia resecabile ad alto rischio di recidiva (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, tislelizumab, atezolizumab). Nei pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile, l'immunoterapia di mantenimento (durvalumab, sugemalimab) è indicata dopo chemio-radioterapia nei casi senza progressione di malattia.

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

Lo studio clinico di fase III ASTRUM-002, randomizzato, in doppio cieco e controllato, è stato disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di serplulimab in combinazione con chemioterapia (carboplatino+pemetrexed) con o senza bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia nel trattamento di prima linea del NSCLC non squamoso avanzato o metastatico senza mutazioni di *EGFR*, *ALK* o *ROS1* [6]. In particolare, sono stati arruolati 642 pazienti con NSCLC non squamoso randomizzati in 3 gruppi 1:1:1 e seguiti in media per 23 mesi. L'*endpoint* primario di sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) è stato raggiunto nei gruppi trattati con serplulimab+chemioterapia±bevacizumab (12,6 mesi e 11 mesi versus 5,6 mesi nel gruppo trattato con sola chemioterapia). Nessun miglioramento significativo è stato associato con l'aggiunta di bevacizumab ($p=0,25$).

Eventi avversi gravi correlati al trattamento si sono verificati nel 39% dei pazienti del gruppo serplulimab+chemio+bevacizumab e nel 37% del gruppo serplulimab+chemio rispetto al 24% del gruppo controllo.

Nel complesso, l'aggiunta di serplulimab alla chemioterapia di prima linea ha dimostrato un miglioramento significativo della PFS nei pazienti con NSCLC non squamoso localmente avanzato o metastatico, con un profilo di sicurezza gestibile e coerente con quello degli inibitori di PD-1.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA. Hetronifly. Serplulimab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
2. [Carcinoma del polmone.](#)
3. Linee guida Neoplasie del polmone Edizione 2024. AIOM
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. Hanna NH et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1608–1632
6. Wang L, et al. First-line serplulimab plus chemotherapy with or without HLX04 versus chemotherapy in locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (ASTRUM-002): a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2026 Feb;14(2):117-128. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00263-2