- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

Tossicità di nivolumab e pembrolizumab

Elisa Minenza, Sonia Fatigoni

Struttura Complessa di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

RIASSUNTO

L'immunoterapia è una delle strategie di trattamento in oncologia più interessanti ed innovative, che recentemente ha dimostrato di essere potenzialmente efficace in diversi tumori, con un prolungato controllo della malattia in una percentuale importante di pazienti.

Una delle pathway studiate è quella del PD1 (programmed death 1), un recettore transmembrana sulla superficie dei linfociti, e dei suoi ligandi (PDLs). Negli ultimi anni molti studi hanno valutato anticorpi contro PD1 e PD-L1, come pembrolizumab e nivolumab. Questi farmaci hanno di solito effetti collaterali immuno-mediati, come ad esempio polmoniti, epatiti, coliti, tiroiditi.

Dati interessanti si stanno inoltre accumulando sulla possibile combinazione di chemioterapia ed immunoterapia o anche sulla combinazione di diversi tipi di immunoterapia, come ad esempio nivolumab ed ipilimumab.

Parole chiave. *Nivolumab, pembrolizumab, immunoterapia.*

SUMMARY

Nivolumab and pembrolizumab toxicity

Immunotherapy is one of the most interesting and innovative treatment strategy in oncology. Recently immunotherapy showed potential efficacy in several tumours, with prolonged disease control in a significative percentage of patients.

One of the pathways evaluated is the PD1 (programmed death 1), a trans-membranal receptor of the lynphocyte surface and its ligands (PDLs). In the last years many studies evaluated antibodys against PD1 and PDL1, such as pembrolizumab and nivolumab. These drugs have usually immunomediated side effects, including pneumonitis, hepatitis, colitis, thyroiditis.

Interesting data are emerging concerning the possible combination of chemotherapy and immunotherapy or of different type of immunotherapy, such as nivolumab plus ipilimumab.

Key words. *Nivolumab, pembrolizumab, immunotherapy.*

Introduzione

L'immunoterapia sta emergendo come un importante strumento nel trattamento di diversi tumori, con un beneficio clinico potenzialmente duraturo nel tempo in una buona parte dei pazienti trattati.

Il microambiente tumorale composto da linfociti, cellule stromali e molecole co-stimolatorie, coinvolte nella regolazione della risposta immune è divenuto e rimane oggetto d'intenso studio, al fine di comprendere alcuni dei meccanismi biologici che stanno alla base della progressione della malattia neoplastica.

Tra i farmaci che sono stati studiati c'è l'ipilimumab, un anti CTLA4 autorizzato per il melanoma avanzato, della cui tossicità abbiamo già trattato in precedenza (vedi CASCO 2013 volume 3 n. 6). Tra le *pathway* molecolari inibitorie, quella di *Programmed death-1* (PD-1) (un recettore transmembranario di tipo I espresso sulla superficie dei linfociti) e dei suoi ligandi (PD-Ls, *Programmed Death-Ligands*) dalla cui interazione scaturisce il segnale immunosoppressivo è divenuta il bersaglio dell'immunoterapia con gli inibitori del *check-point* immune, anti-PD-1 ed anti-PD-L1. Tale checkpoint immunologico è al centro di molti studi per diverse neoplasie solide ed ematologiche; in molte neoplasie infatti è stata riscontrata una sovra-regolazione dei ligandi di PD-1 ed in studi preclinici l'inibizione del recettore PD-1 viene associata a diminuzione della crescita tumorale. Anticorpi anti PD-1 e anti PDL-1 potenziano la risposta immunitaria bloccando l'interazione tra la proteina PD-1, recettore co-inibitorio della cellula T ed uno dei suoi ligandi PDL-1 impedendo alle cellule tumorali di eludere il sistema immunitario dell'ospite[1,2].

In particolare, in questo articolo, ci occuperemo di nivolumab e pembrolizumab, tra gli anti PD1, perché sono le molecole su cui recentemente si sono accumulati più dati e che sono state già autorizzate in diverse patologie (melanoma, polmone, rene) e della combinazione di nivolumab ed ipilimumab, approvata di recente dall'EMA per il melanoma. Passeremo in rassegna i risultati dei principali studi clinici ed analizzeremo poi in particolare il profilo di tossicità caratteristico di tali farmaci e la sua gestione.

Pembrolizumab

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato dell'isotipo IgG4/kappa che blocca direttamente sia l'interazione tra PD-1 e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2 che il legame tra PD-1 e altre pathways immunomodulatrici.

Pembrolizumab ha un' emivita di eliminazione di circa 26 giorni, con concentrazione raggiunta allo steady-state dopo

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

18 settimane circa; non occorrono riduzioni di dose del farmaco per insufficienza renale né per insufficienza epatica lieve[3]. È in fase di studio per il trattamento di molte neoplasie solide sia in monoterapia che in associazione a chemioterapia o ad altri farmaci biologici visto il buon profilo di tossicità e quindi la buona tollerabilità del trattamento stesso.

Pembrolizumab è stato approvato a settembre 2014 dalla FDA per il trattamento del melanoma stadio III o IV in seconda linea (dopo progressione ad ipilimumab o dopo BRAF inibitori nei pazienti BRAF mutati). Nel 2015 FDA ed EMA hanno approvato pembrolizumab anche in prima linea.

Gli studi che hanno portato all'autorizzazione del farmaco, sono stati il KEYNOTE-002 e il KEYNOTE-006.

Lo studio randomizzato di fase II (KEYNOTE-002)[4] ha confrontato chemioterapia e pembrolizumab in 540 pazienti affetti da melanoma avanzato refrattario a terapia con ipilimumab e a vemurafenib se BRAF mutati. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg o chemioterapia a scelta dell'investigatore 1:1:1. Il tasso di risposte obiettive è stato del 21%, 25% e 4% rispettivamente; la PFS a 6 mesi è stata rispettivamente del 34%, 38% e 16%; il 48% dei pazienti ha effettuato cross-over a pembrolizumab e i dati di sopravvivenza non sono ancora maturi. Per quanto riguarda il profilo di tossicità, gli eventi avversi di grado 3-5 si sono registrati nel 26% dei pazienti sottoposti a chemioterapia e nel 10-14% dei pazienti sottoposti a pembrolizumab; ipotiroidismo di ogni grado è stato diagnosticato nell'8% dei pazienti; gli eventi avversi di grado elevato non hanno coinvolto più del 2% dei pazienti.

Lo studio randomizzato di fase III KEYNOTE-006[5] ha valutato in 834 pazienti con melanoma avanzato l'attività di pembrolizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 o ogni 3 settimane verso ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi con random 1:1:1. Gli endpoint principali dello studio erano la PFS e la OS. Dopo un follow-up mediano di 7,9 mesi entrambe le schedule di pembrolizumab hanno determinato una migliore PFS rispetto ad ipilimumab: tasso di sopravvivenza libera da progressione rispettivamente del 47,3%, e 46,4% per le due schedule di pembrolizumab rispetto a 26,5% di ipilimumab; la terapia con pembrolizumab inoltre è stata associata a un miglior tasso stimato di sopravvivenza globale a 12 mesi che è risultato rispettivamente di 74,1% e 68,4% per le due schedule di pembrolizumab e del 58,2% per ipilimumab. Per quanto riguarda il profilo di tossicità, eventi avversi di G3-5 si sono registrati nel 13,3%, 10,1% dei pazienti trattati con pembrolizumab 10 mg/kg rispettivamente ogni 2 o 3 settimane e nel 19,9% dei pazienti trattati con ipilimumab. I pazienti che hanno discontinuato il trattamento per tossicità sono stati rispettivamente: 4%, 6,9% e 9,4%. Una morte tossica è stata documentata nel braccio di terapia con ipilimumab. Gli eventi avversi più comuni nei pazienti in trattamento con pembrolizumab sono stati: fatigue (20% circa), diarrea (15% circa), rash (14% circa), prurito (14% circa) generalmente di grado lieve; solo l'1% dei pazienti ha presentato questi effetti di grado elevato, tranne la diarrea nel 2% dei pazienti. Gli eventi avversi più frequenti immuno-relati sono stati l'ipotiroidismo (8-10% circa) e ipertiroidismo (3-6%); inoltre si sono registrati casi di epatite e colite di grado elevato in più dell'1% dei pazienti trattati con pembrolizumab e nell'8% circa dei pazienti trattati con ipilimumab così come le ipofisiti. Ipotiroidismo e ipertiroidismo sono più frequentemente collegati a terapia con pembrolizumab, coliti ed epatiti con ipilimumab.

Pembrolizumab ha ricevuto alla fine del 2015 anche l'approvazione accelerata per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata, PD-L1 positivi, in progressione a chemioterapia con doppietta a base di platino.

PD-L1 è iperespresso nel 25-50% dei carcinomi del polmone non microcitoma, percentuale ancora più alta per gli istotipi a differenziazione sarcomatoide (50-60% circa).

Lo studio che ha portato all'approvazione accelerata è lo studio di fase I KEYNOTE-001[6]. Sono stati arruolati 495 pazienti affetti da NSCLC avanzato, l'80% dei quali aveva già ricevuto un precedente trattamento, e con la positività per PD-L1 (definita mediante colorazione della membrana cellulare in almeno l'1% delle cellule neoplastiche). Endpoint primario dello studio era la valutazione della tossicità e dell'attività del pembrolizumab, somministrato endovena a differenti dosaggi (2 mg/kg e 10 mg/kg ogni 3 settimane o 10 mg/kg ogni 2 settimane).

Il pembrolizumab ha determinato un ORR del 19,4% (18,0% nei 394 pazienti precedentemente trattati e 24,8% nei 101 pazienti non pretrattati) indipendente da dose, schedula di somministrazione, istotipo di malattia. La durata mediana della risposta è stata pari a 12,5 mesi, la PFS mediana è stata di 3,7 mesi (3,0 nei pazienti pretrattati vs 6,0 mesi in quelli non pretrattati) e la OS mediana è stata di 12,0 mesi (9,3 nei pretrattati vs 16,2 mesi nei non pretrattati).

Nei pazienti che presentavano un livello di positività del PD-L1 di almeno il 50% è stato riscontrato un ORR del 45,2% con una PFS mediana di 6,3 mesi.

I più comuni eventi avversi sono stati fatigue (19,4%), prurito (10,7%), diminuzione dell'appetito (10,5%), rash (9,7%) artralgia (9,1%) e diarrea (8,1%). Complessivamente, eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 9,5% dei casi. Eventi avversi immunorelati che si sono verificati in più del 2% dei pazienti sono reazioni infusione-relate (3,0%), ipotiroidismo (6,9%), polmoniti (3,6%, di cui di grado ≥ 3 nell'1,8% dei pazienti). Non sono state riscontrate differenze di eventi avversi tra le diverse dosi e schedule di trattamento con pembrolizumab.

È stato poi pubblicato lo studio di fase II-III[7] che ha confrontato pembrolizumab (2 o 10 mg/kg ev ogni 3 settimane) verso docetaxel (KEYNOTE-010) in 1034 pazienti PD-L1 positivi in almeno l'1% delle cellule neoplastiche, affetti da carcinoma del polmone squamoso o da adenocacinoma, in progressione dopo una, due o più linee di chemioterapia o dopo un inibitore di EGFR o ALK. Gli endpoint co-primari dello studio erano la OS e la PFS, valutate sia nell'intera popolazione che in quella dei pazienti in cui il PD-L1 era presente in ≥ 50% delle cellule tumorali. La OS mediana è stata di 10,4 mesi e 12,7 mesi con pembrolizumab, alle dosi di 2 e 10 mg/kg, rispettivamente, e 8,5 mesi con docetaxel (differenze

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

statisticamente significative tra entrambe le dosi di pembrolizumab e docetaxel). La OS è risultata significativamente maggiore nei due bracci pembrolizumab verso il braccio docetaxel con un HR di 0,71 per pembrolizumab 2mg/kg versus docetaxel e 0,61 per pembrolizumab 10/mg/Kg versus docetaxel. La PFS mediana è stata praticamente la stessa sia per i due diversi dosaggi di pembrolizumab (3,9 e 4,0 mesi) sia nei pazienti trattati con docetaxel (4,0 mesi). Anche con il pembrolizumab la curva di sopravvivenza tende ad appiattirsi dopo circa 16 mesi dall'inizio del trattamento. Nei pazienti in cui il PD-L1 era espresso da ≥ 50% delle cellule tumorali la OS mediana è stata significativamente più lunga con pembrolizumab che con docetaxel (14,9 e 17,3 mesi vs 8,2 mesi), così come la PFS mediana (5,0 e 5,2 mesi vs 4,1 mesi).

L'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 è stata significativamente inferiore con il pembrolizumab (13% e 16% vs 35% con il docetaxel). Quelli più frequenti con pembrolizumab 2 mg/kg e10 mg/kg erano diminuzione dell'appetito (14% e 10% vs 16% con docetaxel), fatigue (14% e 14% vs 25%), nausea (11% e 9% vs 15%), rash (9% e 13% vs 5%) diarrea (7% e 6% vs 18%). L'ipotiroidismo insorgeva nell'8%/8% vs < 1% dei pazienti e la polmonite nel 5%/4% vs 2% con docetaxel.

Recentemente è stato pubblicato lo studio di fase III KEYNOTE-024 che ha confrontato nei NSCLC PD-L1 positivi pembrolizumab alla dose fissa di 200 mg ogni 3 settimane verso chemioterapia a base di platino[8] su 305 pazienti in prima linea, non mutati e con positività del PD-L1 in almeno il 50% delle cellule tumorali. Era permesso il crossover. L'endpoint primario dello studio era la PFS che è risultata di 10,3 mesi con il pembrolizumab verso 6.0 mesi con la chemioterapia; l'ORR è risultato del 44,8% verso 27,8% rispettivamente.

Gli eventi avversi di ogni grado sono risultati inferiori con il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia (73,4% verso 90,0%), così come gli eventi avversi di grado3, 4 e 5 (26,6% verso 53,3%). Gli eventi avversi seri correlati al farmaco sono risultati con uguale frequenza nei due bracci (21,4% verso 20,7%). La discontinuazione si è avuta nel 7% dei pazienti nel braccio del pembrolizumab e nel 10,7% nel braccio della chemioterapia. Gli eventi avversi hanno causato la morte di 1 paziente nel braccio di pembrolizumab e 3 in quello della chemioterapia.

Gli eventi avversi relati al trattamento più frequenti con pembrolizumab sono risultati diarrea (14,3%), fatigue (10,4%) e febbre (10,4%); quelli di grado 3-5 sono risultati la diarrea (3,9%) e le polmoniti (2,6%). Gli eventi avversi immuno-mediati si sono verificati nel 29,2% dei pazienti con pembrolizumab verso 4,7% con la chemioterapia; quelli di grado 3-4 si sono verificati nel 9,7% verso 0,7% (reazioni cutanee, polmoniti, coliti).

Nivolumab

Nivolumab è un anticorpo monoclonale umano dell'isotipo IgG4/kappa che blocca direttamente l'interazione tra PD-1 ed entrambi i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2, attenuando così segnali inibitori e aumentando la risposta immunitaria dell'ospite.

La sua farmacocinetica è lineare, proporzionale alla dose, con una modesta variabilità interindividuale (20-44%) e l'emivita del farmaco è di 17-25 giorni circa[9].

Dagli studi di fase I, infatti, condotti su pazienti affetti da diverse neoplasie solide (melanoma, NSCLC, rene, colonretto) non sono state riscontrate tossicità dose limitanti o dosi massimamente tollerate rispetto ai dosaggi valutati di 0,1, 0,3, 1,3, 3 e 10 mg/kg. Gli eventi avversi di G3 sono stati limitati e variabili dall'1 al 6% delle popolazioni in studio e hanno riguardato principalmente polmoniti e coliti[10,11].

Sono stati pubblicati molteplici studi di fase II-III nell'ambito del melanoma, del carcinoma del polmone non microcitoma, carcinoma renale, carcinoma del distretto testa-collo.

Nivolumab è stato approvato nel novembre 2015 dall'FDA in prima linea nei pazienti con melanoma non operabile e/o metastatico BRAF V600 wild type e nel giugno 2015 dall'EMA per i trattamento del melanoma inoperabile/metastatico indipendentemente dallo stato di BRAF.

L'approvazione in prima linea si è avuta sulla base dello studio Checkmate 066, studio di fase III condotto su 418 pazienti con melanoma inoperabile/metastatico BRAF wild type che ha confrontato nivolumab (3 mg/kg ev ogni 2 settimane) rispetto alla chemioterapia con (dacarbazina 1000 mg/m^2 ev ogni 3 settimane)[12].

Come endpoint primario è stata scelta la OS, la cui mediana, al momento della valutazione, non era stata ancora raggiunta nei pazienti sottoposti a nivolumab mentre era di 10,8 mesi nei pazienti trattati con dacarbazina. La sopravvivenza ad 1 anno era, rispettivamente, del 72,9% versus 42,1%, HR = 0,42.

La PFS mediana è risultata significativamente superiore nei pazienti che ricevevano nivolumab rispetto a quelli trattati con dacarbazina (5,1 vs 2,2 mesi, HR = 0,43), ed anche l'ORR (40% vs 13,9%). La risposta ottenuta con nivolumab era confermata in tutti i sottogruppi di malattia considerati, indipendentemente anche dallo stato di PD-L1 (cut off utilizzato 5%). In particolare, nei pazienti PD-L1 positivi la percentuale di risposte al nivolumab era del 52,7% rispetto al 10,8% della dacarbazina; nei pazienti PD-L1 negativi la percentuale di risposte con il nivolumab era del 33,1% e del 15,7% con la dacarbazina.

Per quanto concerne la tossicità, nel gruppo di pazienti sottoposti a nivolumab si è avuta una minore incidenza degli eventi avversi di grado 3 e 4 (11,7% vs 17,6%). Gli eventi avversi più frequenti con l'immunoterapia sono stati fatigue (19,9%), prurito (17%) e nausea (16,5%). La dacarbazina ha comportato maggiori percentuale di effetti avversi soprattutto gastrointestinali ed ematologici. La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per tossicità era del 6,8% nel braccio "nivolumab" e dell'11,7% in quello "dacarbazina". Non è stata eseguita la valutazione della qualità di vita.

Checkmate 066 è lo studio di fase III che presenta il più lungo follow up nei pazienti con melanoma trattati con anticorpo anti PD-1 e dimostra un importante beneficio in sopravvivenza globale nei pazienti con melanoma metastatico in prima linea. Purtroppo non è stato ancora possibile iden-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

tificare dei biomarkers (quali ad esempio l'espressione di PD-L1) predittivi di risposta al trattamento con nivolumab.

Nivolumab è stato approvato dall'FDA nel dicembre 2014 in linee successive alla prima per il trattamento del melanoma inoperabile/metastatico in progressione dopo ipilimumab e, se BRAF mutato, dopo un inibitore di BRAF.

Nello studio Checkmate 037[13] sono stati arruolati 405 pazienti con melanoma stadio IIIC/IV che avevano già ricevuto un trattamento con ipilimumab (se BRAF wild type) o con un inibitore di BRAF + ipilimumab (se BRAF mutati), randomizzati 2:1 a ricevere nivolumab (3 mg/kg ev ogni 2 settimane) o chemioterapia (dacarbazina 1000 mg/m^2 ev ogni 3 settimane o associazione carboplatino AUC6 + paclitaxel 175 mg/m^2 ev ogni 3 settimane).

Il confronto tra le percentuali di risposte è stata condotta sui primi 120 pazienti arruolati nel braccio del nivolumab e sui primi 47 nel braccio della chemioterapia. Il nivolumab ha determinato un aumento di ORR dal 10,6% al 31,7%, che è risultato indipendente dallo stato di BRAF e dalla precedente risposta alla terapia con anti CTLA-4. In particolare nei pazienti BRAF mutati si è osservata una percentuale di risposte del 23% con nivolumab e del 9% con la chemioterapia, mentre nei pazienti BRAF wild type la stessa percentuale è stata, rispettivamente, del 34% vs 11%.

Nel braccio "nivolumab", nei pazienti PD-L1 positivi (cut-off 5%) l'ORR era del 44% mentre inquelli PD-L1 negativi era del 20%.

Non è stato riscontrato un miglioramento significativo della PFS mediana (4,7 mesi nei pazienti che ricevevano nivolumab vs 4,2 mesi in quelli trattati con chemioterapia).

La tossicità è stata maggiore nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia con un'incidenza di eventi avversi legati al trattamento di grado 3 e 4 pari al 31% per la chemioterapia e al 9% per il nivolumab. Anche la tossicità che ha portato all'interruzione del trattamento è stata inferiore con il nivolumab (3% vs 7%). La qualità di vita nei pazienti sottoposti a terapia nei due gruppi di trattamento è stata valutata ma non sono ancora noti i risultati.

Nell'ambito del NSCLC in due studi di fase II è stata documentata attività di nivolumab in monoterapia sia in pazienti pretrattati che in pazienti non pretrattati. In entrambi gli studi nivolumab è risultato ben tollerato; eventi avversi di G3-4 sono stati riscontrati nel 14% dei pazienti pretrattati e nel 10% di pazienti non pretrattati. Sono state diagnosticate tre morti tossiche relate al trattamento (in seguito all'insorgenza di polmoniti interstiziali). Nel gruppo di pazienti pretrattati si evidenzia un 9% di casi di polmoniti, nessun caso in pazienti non pretrattati[14,15].

Uno studio di fase II CheckMate 063[16] ha valutato l'attività di nivolumab in 117 pazienti affetti da NSCLC malattia avanzata ad istologia squamosa pretrattati con almeno due linee di terapia. Ad un follow-up mediano d 12 mesi il 14,5% dei pazienti ha presentato risposta oggettiva e oltre il 2/3 di questi pazienti erano ancora in trattamento al momento dell'analisi. Il 26% dei pazienti ha avuto una stabilità di malattia. Circa ¾ dei pazienti ha riportato eventi avversi di ogni grado, tra i più frequenti fatigue, diminuzione dell'appetito e nausea. Il 17% dei pazienti ha presentato tossicità di G3-4, in particolare fatigue, polmoniti e diarrea. Gli eventi avversi immuno-relati più frequenti sono stati quelli gastrointestinali e cutanei generalmente di basso grado. Si sono verificate due morti legate al trattamento per polmonite interstiziale e ictus ischemico in pazienti con molteplici comorbilità. Gli eventi avversi hanno portato alla discontinuazione del trattamento nel 12% dei casi.

Il nivolumab è stato approvato dall'EMA ad aprile 2015 per il trattamento di seconda linea di pazienti affetti da NSCLC, istotipo squamoso, in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico.

L'efficacia del farmaco è stata valutata in uno studio di fase III in cui 272 pazienti affetti da carcinoma squamoso del polmone stadio IIIB/IV, in progressione di malattia durante o dopo un iniziale trattamento chemioterapico con doppietta a base di platino, sono stati randomizzati a ricevere terapia con nivolumab (3 mg/kg ev ogni due settimane) o docetaxel (75 mg/m^2 ev ogni tre settimane)[17]. La OS mediana, endpoint primario dello studio, è risultata significativamente superiore nel gruppo di pazienti trattati con nivolumab rispetto a quelli trattati con chemioterapia convenzionale (9,2 vs 6,0 mesi, HR = 0,59); la sopravvivenza ad un anno è stata, rispettivamente, del 42% vs il 24%, con una curva che tende ad appiattirsi nei pazienti trattati con nivolumab a partire dai 18 mesi. L'ORR è stato significativamente superiore con nivolumab (20% vs 9%) così come la PFS mediana (3,5 vs 2,8 mesi). L'83% dei pazienti randomizzati sono risultati positivi per espressione di PD-L1, positività che era ben bilanciata tra i due gruppi. La positività di PD-L1 non era correlata con il beneficio in sopravvivenza e non è stata pertanto prognostica o predittiva di efficacia clinica.

La percentuale di eventi avversi è risultata complessivamente inferiore nel gruppo trattato con nivolumab (58% vs 86%) e, in tale contesto, gli eventi di grado ≥ 3 sono risultati significativamente più frequenti con il docetaxel (57% vs 7%). Gli eventi avversi più frequenti con nivolumab sono stati: fatigue (16% dei pazienti vs 33% con docetaxel), inappetenza (11% vs 19%), astenia (10% vs 14%), nausea (9% vs 23%), diarrea (8% vs 20%), polmonite (5% vs 0%), ipotiroidismo (4% vs 0%), rash (4% vs 6%), aumento dei livelli di creatinina (3% vs 2%). La discontinuazione del farmaco è stata necessaria in una piccola percentuale di pazienti (3%) e più frequentemente era dovuta all'insorgenza di una polmonite su base immunitaria. Sono stati riportati tre eventi avversi di grado 3 nel gruppo sottoposto a terapia con nivolumab, ovvero nefrite tubulointerstiziale, colite, polmonite; non sono stati descritti eventi di grado 4.

Ad ottobre 2015 la FDA ha esteso l'indicazione all'utilizzo del nivolumab nel NSCLC, includendo pazienti affetti da istologia non squamosa, in progressione dopo un precedente trattamento con regimi a base di platino o dopo fallimento di terapie target in presenza di mutazioni di EGFR o traslocazione di ALK.

L'approvazione è stata basata sui risultati di uno studio di fase III[18] nel quale 582 pazienti sono stati randomizzati 1:1 ad effettuare terapia con nivolumab alla dose di 3 mg/kg

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

(n=292) ogni due settimane o docetaxel 75 mg/m^2 ogni tre settimane (n=290). Lo studio ha documentato un incremento statisticamente significativo della OS mediana (12,2 vs 9,4 mesi, HR = 0,73), endpoint primario dello studio. La OS mediana è risultata significativamente superiore con nivolumab (ad un anno la percentuale di sopravviventi era 51% vs 39% ed a 18 mesi 39% vs 23%, rispettivamente) così come l'ORR (19% vs il 12%) e la durata mediana della risposta (17,2 mesi vs 5,6 mesi). Non sono state osservate differenze significative in termini di PFS mediana (2,3 mesi vs 4,2 mesi,rispettivamente).

L'espressione di PD-L1 è stata eseguita su 455 pazienti. In tale sottogruppo, il 46% sono risultati PD-L1 negativi (espressione documentata in meno dell'1% delle cellule tumorali) ed il 54% positivi. È emersa una correlazione significativa tra l'espressione del PD-L1 e l'outcome clinico con il nivolumab; infatti un maggior beneficio in termini di OS, PFS e ORR è stato evidenziato a livelli crescenti di espressione di PD-L1 (≥1%, ≥5%, ≥10%), suggerendo un valore predittivo di efficacia del farmaco, contrariamente a quanto finora osservato nelle forme ad istologia squamosa.

Nei pazienti PD-L1 negativi non vi erano differenze in termini di OS mediana tra nivolumab e docetaxel.

Il profilo di sicurezza è risultato analogo a quello già descritto negli altri studi, essendo gli eventi avversi con il nivolumab poco frequenti e di scarsa intensità. Eventi avversi di ogni grado sono stati riferiti dal 69% dei pazienti trattati con nivolumab e dall'88% dei pazienti trattati con docetaxel, un evento di grado 3 o 4 è stato riportato dal 10% e dal 54% dei pazienti, rispettivamente. Tra gli eventi più frequenti di ogni grado segnalati nel gruppo trattato con nivolumab: fatigue (16% vs 29% con docetaxel), nausea (12% vs 26%), inappetenza (10% vs 16%), astenia (10% vs 18%).

In fase di pubblicazione lo studio di fase III CheckMate 026 che valuta l'efficacia di nivolumab in prima linea rispetto ad un regime chemioterapico a base di platino in pazienti affetti da NSCLC stadio IV all comers e PDL-1 positivi (cut-off 5%).

Il nivolumab è stato inoltre approvato dall'FDA nel novembre 2015 per il trattamento del carcinoma renale metastatico in seconda linea dopo una prima linea di trattamento con una terapia anti-angiogenetica.

L'approvazione si è avuta in seguito sulla base dei risultati dello studio di fase III Checkmate 025[19] condotto su 821 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare metastatico in seconda linea precedentemente sottoposti a terapia con una o due terapie antiangiogenetiche. La presenza di metastasi cerebrali era un criterio di esclusione dallo studio.I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere terapia con nivolumab (3 mg/kg ev ogni 2 settimane) o everolimus (10 mg/os/die). Endpoint primario era la OS.

I risultati hanno mostrato un incremento significativo della OS mediana nei pazienti sottoposti a terapia con nivolumab rispetto a quelli che hanno ricevuto everolimus (25,0 vs 19,6 mesi, HR =0,73). Anche l'ORR è risultato significativamente superiore (25% vs 5%) mentre la PFS mediana non è stata trovata significativamente diversa (4,6 mesi nei pazienti sottoposti a terapia con nivolumab e 4,4 mesi in quelli trattati con everolimus). Nei pazienti che non avevano presentato progressione di malattia a sei mesi (35% dei pazienti che ricevevano nivolumab e 31% di quelli trattati con everolimus) la PFS mediana è stata di 15,6 mesi con nivolumab vs 11,7 mesi con everolimus. La OS mediana non è risultata significativamente diversa in relazione all'espressione di PD-L1.

La qualità della vita misurata con il *Functional Assessment Cancer Therapy – Kidney Symptom Index* era simile al basale ma migliorava nel tempo di più con nivolumab che con everolimus.

La terapia con nivolumab è risultata ben tollerata con un numero di eventi avversi di grado 3 e 4 nettamente inferiore all'everolimus (19% vs 37%); gli eventi avversi di grado 3 e 4 più frequenti con nivolumab sono stati la fatigue (2%) e l'anemia (2%) mentre con everolimus l'anemia (8%).

Per quel che riguarda l'incidenza di fatigue è stata sostanzialmente la stessa con entrambe le terapie (33% con nivolumab vs 34% con everolimus), così come la nausea (rispettivamente 15% vs 18%), mentre altri eventi avversi sono stati più frequenti con everolimus (ad esempio stomatite 33% vs 2%, anemia 32% vs 10% e mucosite 22% vs 3%).

Nivolumab + ipilimumab

La possibilità di combinare due tipi diversi di farmaci immunologici è oggetto di valutazione in diversi studi clinici. La combinazione di nivolumab ed ipilimumab è già stata autorizzata dalla FDA a fine 2015 per il trattamento di pazienti con melanoma metastatico BRAF wild type. Il razionale di tale combinazione è nella azione sinergica sulla stimolazione della risposta immunitaria tra anti CTL-A4 (ipilimumab) e gli anti PD-1 (nivolumab).

L'approvazione accelerata si è avuta sulla base dello studio di fase II Checkmate 069[20], che ha randomizzato 142 pazienti con melanoma inoperabile/metastatico 2:1 a ricevere la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg ev ogni 3 settimane per 4 somministrazioni e poi 3 mg/kg ev ogni 2 settimane in "mantenimento") + ipilimumab (3 mg/kg ev ogni 3 settimane per un totale di 4 somministrazioni) o solo ipilimumab alle stesse dosi e tempi di somministrazione. Nello studio era prevista la possibilità di un *crossover* alla combinazione per i pazienti che avevano ricevuto il solo ipilimumab. Endpoint primario dello studio era la risposta obiettiva nei pazienti BRAF wild type. I risultati hanno mostrato che l'ORR è stato significativamente superiore nei pazienti trattati con la terapia di combinazione rispetto a quelli trattati con ipilimumab (61% vs 11%). Una risposta completa si è avuta nel 22% dei pazienti trattati con la combinazione ed in nessun paziente che aveva ricevuto il solo ipilimumab.

Nei pazienti che presentavano una mutazione di BRAF i risultati sono apparsi sostanzialmente simili a quelli osservati nei pazienti BRAF wild type; in particolare, in questi ultimi, l'ORR è stato del 61%, verso 11% nei wild-type e del 52% verso 10% nei mutati; nei pazienti BRAF wild type la PFS mediana non era stata ancora raggiunta con la terapia di combinazione, mentre è risultata di 4,4 mesi nei pazienti trattati

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

con ipilimumab; nei pazienti BRAF mutati, la PFS mediana è stata di 8,5 mesi verso di 2,7 mesi.

Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono risultati complessivamente più frequenti con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia (54% vs 24%). In particolare è stata osservata colite immunorelata (17% vs 7%) e incremento delle transaminasi (18% vs 0%), mentre l'incidenza di diarrea (11%) è stata uguale nei due gruppi. L'interruzione del trattamento era dovuta per lo più a tossicità (45% vs 23%).

La conferma dell'approvazione si è avuta con lo studio di fase III Checkmate 067[21] che ha randomizzato 945 pazienti con melanoma stadio III inoperabile/IV a ricevere nivolumab (3 mg/kg ev ogni 2 settimane) o ipilimumab (3 mg/kg ev ogni 3 settimane per 4 dosi) o la combinazione di nivolumab + ipilimumab (1 mg/kg ev di nivolumab ogni 3 settimane associato a ipilimumab 3 mg/kg ev ogni 3 settimane per 4 dosi seguiti da nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane).

La PFS (endpoint primario) è risultata superiore con la combinazione rispetto al solo nivolumab (11,5 mesi vs 6,9 mesi), mentre il nivolumab ha mostrato una PFS mediana più elevata rispetto al solo ipilimumab (6,9 mesi vs 2,9 mesi). Anche l'ORR è aumentato con la terapia di combinazione ed in particolare è stata del 57,6% con la combinazione, rispetto al 43,7% con nivolumab, e al19% con ipilimumab.

La tossicità è aumentata con la combinazione; infatti eventi avversi di tutti i gradi sono stati il 95,5% con la combinazione, l'82,1% con nivolumab, l'86,2% con ipilimumab. Anche gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati più frequenti con la terapia di combinazione: 55% vs 16,3% con nivolumab vs 27,3% con ipilimumab. Nel caso della combinazione gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea (44,1%), rash (40,3%), fatigue (35,1%) e prurito (33,2%).

Gestione eventi avversi immuno-relati

Negli ultimi mesi sono stati pubblicati numerosi lavori riguardanti la tossicità immuno-relata in corso di terapia con agenti anti CTLA-4 o anti PD1, PD-L1, segno evidente del crescente interesse per queste molecole ed anche del loro crescente utilizzo nella pratica clinica[22-30]. Gli eventi avversi immuno-relati possono interessare potenzialmente ogni distretto corporeo (cute, distretto gastroenterico, vie respiratorie, sistema nervoso, fegato, rene, cuore, ecc.) per cui è molto importante che i clinici sappiano riconoscere e trattare tali tossicità.

Esistono, innanzitutto, una serie di fattori di rischio preesistenti che potrebbero facilitare l'insorgenza di tali eventi avversi, per cui è fondamentale raccogliere un'anamnesi accurata, volta ad indagare la storia personale o familiare di malattie autoimmuni (come malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, celiachia, artrite reumatoide, lupus, interstiziopatie, pancreatiti, nefriti, endocrinopatie, miastenia, sclerosi multipla, miocarditi, uveiti, ecc.). Va indagata la storia di epatiti, infezione HIV o tbc, nonché raccolta un'anamnesi farmacologica attenta, dato che molti farmaci possono essere associati a disordini autoimmuni (antiaritimici, antipertensivi, alcuni tipi di antibiotici, antipsicotici e anticonvulsivanti). Alcune di tali condizioni sono una controindicazione al trattamento con questi farmaci se in fase attiva; nella maggior parte dei casi, però, il trattamento può anche essere effettuato, ma necessita di una maggiore cautela, perché tali pazienti sono in genere esclusi dagli studi clinici e non abbiamo, quindi, dati sulla tossicità[22].

È importante informare adeguatamente il paziente e i suoi familiari sul tipo di tossicità attesa e sulla necessità di riferire in maniera tempestiva fin dall'inizio qualunque tipo di disturbo in corso di trattamento.

Per il clinico è fondamentale considerare che una tossicità immuno-relata si può verificare in qualunque momento del trattamento (sia in fase iniziale che anche dopo il termine), anche in base al tipo di tossicità (quella endocrina e polmonare sono in genere più tardive) e che anche il tempo di risoluzione può essere molto variabile[23].

Gli eventi avversi generalmente sono di grado lieve-moderato, nel complesso maneggevoli. La percentuale di eventi avversi di G3-4 degli anti PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) non superano il 20% dei casi indipendentemente dalla patologia per cui vengono impiegati, con una percentuale di eventi avversi che possono portare a morte inferiore al 2%[28]. In particolare gli agenti immunoterapici anti PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) risultano complessivamente più tollerati dai farmaci anti-CTLA4, in particolare eventi avversi di G3-4 sono stati riscontrati nel 10-15% dei pazienti trattati con anti PD-1 rispetto al 20-30% degli anti CTLA4. In particolare disfunzioni tiroidee, artralgie e mialgie, vitiligo e rash sono più comuni con nivolumab e pembrolizumab mentre diarrea, coliti, ipofisiti e prurito sono più comuni con ipilimumab. La combinazione di nivolumab e ipilimumab potenzia le tossicità, in particolare diarrea, epatiti, prurito e rash che restano comunque nella maggior parte dei casi facilmente gestibili; anche eventi avversi di G3-4 sono quasi sempre reversibili ad eccezione degli effetti cutanei ed endocrini che hanno un tasso di risoluzione rispettivamente dell'86% e 46% circa[31].

C'è una correlazione lineare tra la dose e la tossicità per ipilimumab ma non per nivolumab e pembrolizumab.

Quando ci troviamo di fronte un evento avverso di grado lieve viene generalmente consigliata la prosecuzione del trattamento con un più stretto monitoraggio clinico del paziente.

Di fronte, invece, ad un quadro di tossicità di tipo moderato viene generalmente consigliata l'interruzione del trattamento fino alla risoluzione della tossicità o al ripristino di una tossicità di grado lieve e deve essere valutata la somministrazione di terapia steroidea per una più rapida risoluzione della sintomatologia (introduzione variabile a seconda dell'organo colpito da tossicità, dalle condizioni cliniche del paziente, dalle comorbilità dello stesso, ecc.).

Di fronte ad un evento avverso di grado elevato è indicata l'interruzione del farmaco e l'introduzione di terapia steroidea ad elevati dosaggi o di più potenti farmaci immunosoppressori, come ad esempio l'infliximab ed il micofenolato in caso di refrattarietà alla terapia steroidea per le diarrea/coliti di grado severo o ad esempio agenti anti-TNFalfa per diarrea refrattaria o polmoniti di grado severo[32]. Naturalmente questi trattamenti sono coadiuvati da farmaci

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.88 Thu, 12 Nov 2026, 14:37:52

ancillari a seconda dell'organo colpito e dei sintomi lamentati dal paziente.

La ripresa di un trattamento immunoterapico dopo tossicità di grado elevato deve essere valutata attentamente in ogni singolo paziente in un reale rapporto rischio-beneficio in assenza di chiare linee guida in merito[28-33].

Si tratta, in conclusione, di farmaci molto interessanti, che hanno una potenziale efficacia in molte neoplasie ed il cui profilo di tossicità è diverso da quello della chemioterapia tradizionale, ma in genere ben gestibile, anche se ovviamente l'impiego nella pratica clinica porterà ad una maggiore conoscenza anche di possibili tossicità più rare. •

Bibliografia

1. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death 1 (PD-1) receptor pathway. Pharmgenomics Pers Med 2014; 7: 357-65.
2. Romeno E, Romero P. The therapeutic promise of disrupting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in cancer: unleashing the CD8 T cell mediated anti-tumor activity results in significant, unprecedented clinical efficacy in various solid tumors. J Immunother Cancer 2015; 21: 3-15.
3. Gangadhar Tara C, Salama April KS et al. Clinical applications of PD-1-based therapy: a focus on pembrolizumab (MK-3475) in the management of melanoma and other tumor types. OncoTargets and Therapy 2015; 8: 929-37.
4. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 908-18.
5. Robert C, Schachter J, Georgina V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-32.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hiu R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372: 2018-28.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1 positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet, Dec 19, 2015; doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
8. Reck M, Rodríguez- Abeu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell-Lung-Cancer. N Engl J Med 2016; 19: 1823-33.
9. Agrawal S, Feng Y, Kollia G, et al. Clinical pharmacokinetics of BMS-936558, a fully human anti-PD-1 monoclonal antibody. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl; abstract TPS2622).
10. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366: 2443-4.
11. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. Clin Cancer Res 2013; 19: 462-8.
12. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-30.
13. Weber J, D'Angelo S, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 375-84.
14. Brahmer JR, Horn L, Gandhi L, et al. Nivolumab in patients with advanced non-small-cell-lung cancer (NSCLC): survival and clinical activity by subgroup analysis. J Clin Oncol 2014; 32: (suppl; abstr 8112).
15. Gettinger SN, Shepherd FA, Antonia SJ, et al. First-line nivolumab monotherapy in advanced NSCLC: safety, efficacy and correlation of outcomes with PD-L1 status. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl; abstr 8024).
16. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015; 16: 257-65.
17. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 123-35.
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-39.
19. Motzer RJ, Escudier DF, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1803-13.
20. Postow Ma, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2006-17.
21. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373: 23-34.
22. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016; 27: 559-74.
23. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. Oncologist 2016; 21: 804-16.
24. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer 2016; 54: 139-48.
25. Fay AP, Brandão Moreira, Nunes Filho PRS, et al. The management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. Exp Rev Qual Life Cancer Care 2016; 1: 89-97.
26. Eigentler TK, Jessica CH, Berking C, et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. Cancer Treat Review 2016; 45: 7-18.
27. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Review 2016; 44: 51-60.
28. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors. A review. Jama Oncol 2016; 10: 1346-53.
29. Naidoo J, Page DB, li BT, et al. Toxicities of the anti-PD1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015; 26: 2375-91.
30. Weber JS, Postow M, Lao CD, et al. Management of adverse events following treatments with anti-programmed death-1 agents. Oncologist 2016; 21: 1230-40.
31. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treatment Reviews 2016; 44: 51-60.
32. Fay AP, Moreira RB, Filho PRS, et al. The management of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. Exp Rev Qual Life Cancer Care 2016; 1: 1, 89-97.
33. Rodriguez EG, Rodriguez-Abreu D. Immune checkpoint inhibitors: review and management of endocrine adverse events. Oncologist 2016; 21: 804-16.