

UNA REVISIONE SISTEMATICA DEGLI EVENTI AVVERSI IN IMMUNO-ONCOLOGIA

A cura della dott.ssa Ada Vero

INTRODUZIONE

Durante l'ultimo decennio l'avvento degli inibitori dei checkpoint immunitari (CPI) ha rivoluzionato il trattamento di diversi tipi di tumori. Gli anticorpi monoclonali diretti contro i checkpoint immunologici come CTLA-4 (CTLA-4),¹ le proteine "Programmed Death Ligand-1" (PD-L1) e "Programmed-cell-Death 1" (PD-1)^{2,3,4}, usati in monoterapia o in combinazione con altri CPI o chemioterapia citotossica, hanno mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza generale (OS) e/o sopravvivenza libera da progressione (PFS) in diversi contesti clinici^{5,6,7}. L'analisi e il controllo delle tossicità associate all'immunoterapia è necessario per valutare gli effetti di un trattamento, specialmente in oncologia. A tal proposito la Food and Drug Administration (FDA) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA)¹⁰ sottolineano l'importanza di un sistema strutturato e trasparente necessario per analizzare il rapporto rischio-beneficio delle nuove terapie immunoterapiche. Le nuove terapie sperimentali basate sulla combinazione di CPI con agenti citotossici chemioterapici, target therapy o terapie locali come la radioterapia hanno profili di tossicità diversi, ciò rende ancora più difficile la valutazione del profilo rischio-beneficio dei farmaci. La segnalazione delle tossicità è difficile; in diversi studi sono state riscontrate eterogeneità nella raccolta, analisi e segnalazione di eventi avversi (AE)^{11,12} ciò può influire sul numero e sulla gravità di AE segnalati¹³. Al fine di migliorare la qualità del reporting dei clinical trial randomizzati (RCT) un gruppo di ricercatori ha sviluppato il CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement, costituito da una checklist e da un diagramma di flusso che gli autori possono utilizzare per facilitare l'approccio critico e l'interpretazione degli RCT. Il CONSORT Statement 2010, sottoposto ad accurata revisione, fornisce linee guida per il reporting di molti RCT^{8,9,10}. In questo studio è stato valutato il tasso di AE di grado 5, AE che hanno portato alla sospensione del trattamento, gravi eventi avversi (SAE) e vari AE di particolare interesse tra cui quelli correlati all'utilizzo di CPI in monoterapia e politerapia. E' stata inoltre valutata la qualità dei report degli AE in immuno-oncologia, al fine di determinare l'affidabilità dei dati disponibili sugli AE.

METODI

Sono stati ricercati su PubMed tutti gli RCT che hanno valutato l'utilizzo di CPI. La ricerca è stata eseguita nel dicembre 2017 per i farmaci inibitori di CTLA-4 (Ipilimumab e Tremelimumab), inibitori di PD-1 (Nivolumab e Pembrolizumab), inibitori di PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab) usando il nome del farmaco e il termine "randomizzati" come parole chiave. Dei 386 RTC inizialmente esaminati sono stati valutati in totale

35 RCT che hanno esaminato 79 bracci di trattamento. La maggior parte degli studi esaminati sono stati esclusi perché non erano RCT. I farmaci inibitori di PD (L) -1 sono stati valutati in 24 bracci di trattamento, mentre i farmaci inibitori di CTLA-4 in 19 bracci di trattamento, i farmaci CPI in combinazione con chemioterapia sono stati valutati in 8 bracci di trattamento e solo in 4 bracci di trattamento sono stati studiati diversi farmaci CPI in combinazione. La chemioterapia è stato il braccio di controllo più frequente (n = 17). La maggior parte degli studi era di fase III (n = 23, 66%); 24.69% studi hanno raggiunto gli endpoint primari. L'utilizzo di CPI è stato valutato più frequentemente nei pazienti con melanoma (n = 17.49%) e carcinoma polmonare (n = 11.31%). Trentadue (91%) RCT sono stati condotti su pazienti oncologici con malattia avanzata o metastatica, mentre solo tre (9%) su pazienti in fase neoadiuvante o adiuvante.

TASSO DI EVENTI AVVERSI

Il numero di AE di grado 5, che hanno portato alla sospensione del trattamento, e SAE è stato valutato in tutti gli studi. Gli AE di particolare interesse valutati sono stati: insufficienza surrenalica, anoressia, artralgia, aumento di AST o ALT, colite, diarrea, dispnea, affaticamento, ipertiroidismo, ipotiroidismo, ipofisite, mucosite, miosite, nausea, neuropatia, polmonite, prurito, rash, tiroidite. Gli eventi avversi correlati all'immunità (IRAE), definiti come AE immunitari correlati all'utilizzo di farmaci dello studio, sono stati: ipertiroidismo, ipotiroidismo, ipofisite, insufficienza surrenalica, colite e polmonite. Per ogni IRAE è stata valutata l'insorgenza (calcolata come il tempo che intercorre tra l'inizio dello studio del farmaco e l'insorgenza dell'AE) e la risoluzione (ovvero il tempo necessario alla risoluzione dell'AE dopo il suo verificarsi). Poiché gli studi inclusi sono stati condotti in più contesti clinici con diversi trattamenti sperimentali e varie procedure per la raccolta e l'analisi dei dati, il tasso di IRAE è risultato eterogeneo anche tra pazienti trattati con la stessa terapia immunitaria. I tassi di AE sono stati quindi calcolati utilizzando un modello misto lineare generalizzato. Al fine di ridurre l'eterogeneità tra gli studi, le analisi sono state suddivise in sottogruppi specifici in base al tipo di terapia e sito tumorale.

TABELLA 1. EVENTI AVVERSI

	Inibitori PD(L)1	Inibitori CTL-4	Combinazioni Immunoterapiche	Chemioterapia e immunoterapia	Chemioterapia citotossica
Numero dei bracci di trattamento	25	18	4	8	17
AE causa di morte	0.6% (0.3-1.0)	1.3% (0.8-2.0)	0.1% (0.0-17)	1.1% (0.6-2.0)	1.0% (0.7-1.3)
AE causa di sospensione del trattamento (%)	6% (5-8)	21% (15-28)	38% (34-42)	13% (7-22)	8% (6-11)
SAE (%)	2% (7-18)	30% (21-40)	NA	30% (26-34)	17% (12-22)
AE non seri	74% (69-79)	89% (81-93)	90% (74-97)	89% (81-94)	85% (82-88)
Anoressia	9% (8-11)	14% (9-21)	17% (14-21)	16% (12-20)	15% (12-18)
Artralgia	8% (7-11)	5% (3-9)	11% (8-14)	18% (9-31)	9% (5-16)
Incremento di AST or ALT	5% (4-7)	5% (2-9)	19% (15-23)	31% (18-48)	11% (3-36)
Ipertiroidismo	5% (4-6)	4% (2-7)	NA	NA	1% (0-2)
Ipotiroidismo	8% (7-9)	3% (2-5)	15% (12-19)	NA	1% (0-1)
Fatica	21% (18-25)	25% (20-31)	36% (32-41)	24% (17-33)	25% (20-30)

Nausea	12% (10-14)	19 (14-26)	25% (21-30)	27% (20-36)	27% (21-33)
Polmoniti	4% (2-6)	1% (0-2)	NA	NA	1% (0-2)
Prurito	15% (12-17)	25% (21-29)	34% (29-38)	17% (12-22)	3% (2-5)
Rash cutaneo	10% (8-13)	23% (19-27)	41% (36-45)	21% (18-26)	4% (3-5)

DISCUSSIONE

L'analisi degli AE è stata condotta su 5.889 pazienti trattati con farmaci inibitori di PD (L)-1; 4.762 pazienti trattati con farmaci inibitori di CTLA-4; 545 pazienti trattati con più farmaci immunoterapici; 1.370 pazienti trattati con farmaci immunoterapici e chemioterapici; e 3.929 pazienti trattati con chemioterapia citotossica. AE di Grado ≥ 3 sono stati riportati nel 14% (IC 95% 12-16) dei pazienti trattati con farmaci inibitori PD (L) -1 in monoterapia, 34% (95% CI 27-42) dei pazienti trattati con un farmaco inibitore CTLA-4 in monoterapia, 38% (95% CI 33-43) dei pazienti trattati con chemioterapia citotossica, 55% (95% CI 51-59) dei pazienti trattati con più farmaci immunoterapici e 46% (95% CI 40-53) dei pazienti trattati con immunoterapia e chemioterapia. Sono emersi profili di tossicità molto diversi per i tre gruppi di trattamento (Tabella 1). Complessivamente, i farmaci inibitori di CTLA-4 hanno mostrato un più alto tasso di AEs gravi e AEs che hanno causato sospensione del trattamento rispetto alla chemioterapia citotossica; i farmaci inibitori di PD (L) -1 sono risultati meno tossici. Gli inibitori PD-1 invece hanno causato meno AEs gravi, AEs di grado 3-4, SAE e AEs che portano a sospensione del trattamento rispetto agli inibitori PD (L) -1. Gli AE cutanei si sono verificati nel gruppo trattato con farmaci inibitori di CTLA-4 e PD(L)-1 (AE più frequenti nel gruppo trattato con inibitori CTLA-4), mentre sono stati poco frequenti nel gruppo trattato con chemioterapia citotossica. I farmaci inibitori di PD (L) -1 hanno causato AE tiroidei, dispnea e polmoniti; i farmaci inibitori di CTLA-4 hanno causato un aumento del tasso di ipofisite e tossicità gastro-intestinale. Gli AE più frequenti per i farmaci inibitori di PD (L) -1 e CTLA-4 in monoterapia sono stati: diarrea (11 e 36%), affaticamento (21 e 25%), prurito (15 e 25%), eruzione cutanea (10 e 23%); solo per gli inibitori di CTLA-4 si è verificata diarrea di grado 3-4 (8%). I decessi correlati al trattamento sono stati inferiori all'1.5% in tutti i gruppi trattati. L'associazione di più CPI ha causato diarrea nel 44% dei casi (10% grado 3-4), rash 41% (5% grado 3-4) e prurito 34% (2% grado 3-4) mentre la combinazione di CPI e chemioterapia ha causato un aumento di AST o ALT (31% qualsiasi grado, 5% grado 3-4). Ipotiroidismo, ipertiroidismo e polmonite si sono verificati maggiormente in seguito al trattamento con i farmaci inibitori di PD (L) -1, mentre colite e ipofisite con i farmaci inibitori di CTLA-4. La combinazione di CPI ha causato un sostanziale aumento di colite e ipotiroidismo rispetto agli inibitori di PD (L) -1 o inibitori di CTLA-4 in monoterapia. Tra i pazienti trattati con un farmaco inibitore di PD-1 (Nivolumab o Pembrolizumab, 4653), il 6% ha interrotto il trattamento mentre tra i pazienti trattati con un farmaco inibitore di PDL-1 (Atezolizumab, Avelumab o Durvalumab, 1266) il 10%. I pazienti trattati con farmaci inibitori di PDL-1 hanno avuto AE gravi (31 vs 8% per inibitori di PD-1) e AE di grado maggiore 3-4 (18 e 13%). I pazienti affetti da carcinoma polmonare trattati con un inibitore PD (L) -1 rispetto ai pazienti affetti da melanoma hanno presentato AE più gravi (19 vs 8%) e di grado 3-4 (15 vs 12%). E' emerso che AE cutanei

e gastro-intestinali compaiono precocemente e hanno rapida risoluzione, circa 5-6 settimane, mentre i disturbi endocrini compaiono più tardi, con necessità di terapie endocrine sostitutive prolungate ¹⁵. L'associazione di due CPI o la loro associazione con la chemioterapia citotossica ha causato maggiore tossicità e ha aumentato la velocità, ma anche l'intensità di diversi AE. Ad esempio in seguito all'associazione di CPI il tasso di diarrea di grado ≥ 3 ha raggiunto il 10%, il tasso di colite di grado ≥ 3 ha raggiunto l'11% e il tasso di AST o ALT di grado ≥ 3 di ha raggiunto il 9%. L'IRAE non è stata osservata tra i pazienti trattati con chemioterapia e immunoterapia, tuttavia gli AE tradizionalmente riportati con la chemioterapia (in particolare nausea, neuropatia, artralgia e lieve aumento delle AST o ALT) si sono sommati agli AE riportati con i soli CPI. In conclusione, la percentuale di AE nel gruppo trattato con chemioterapia e immunoterapia è stata superiore a quella osservata nel gruppo trattato con sola chemioterapia o con sola immunoterapia. Tuttavia, il tasso di sospensione del trattamento per il gruppo trattato con chemioterapia e immunoterapia è stato sorprendentemente basso rispetto al gruppo trattato con farmaci inibitori di CTLA-4 in monoterapia o in combinazione a immunoterapia. Inoltre, è importante sottolineare che la tempistica degli AE è diversa a seconda del tipo di immunoterapia. ^{15, 17}. Di conseguenza, i pazienti che sono stati trattati con CPI e che presentano IRAE dovrebbero essere gestiti in un modo multidisciplinare tra oncologi, medici specialisti e medici di medicina generale ¹⁶.

CONCLUSIONI

L'uso di anticorpi monoclonali diretti contro CTLA-4 o PD (L) - 1, in monoterapia o politerapia, è associato ad un significativo miglioramento della sopravvivenza globale o della sopravvivenza libera da progressione in diversi RTC ^{5, 6, 7} con una valutazione del profilo rischio-beneficio favorevole¹⁴. Questa revisione è la prima analisi sistematica dei tassi di AE riportati in seguito all'utilizzo di CPI. Ci sono diverse limitazioni in questa review. La frequenza e la gravità di AE possono essere influenzati dalle caratteristiche dei pazienti (età, comorbilità, tipo di cancro) e poiché queste ultime variano in base agli studi, le differenze osservate nei tassi di EA potrebbero non essere solo correlate ai farmaci in studio. Un altro limite è il numero relativamente piccolo di trial inclusi nella revisione. L'analisi di AE è stata molto complessa data l'eterogeneità delle terapie sperimentali tra i gruppi di trattamento, inoltre non tutti gli AE sono stati riportati per tutte le prove incluse in questa revisione. Il profilo di sicurezza degli inibitori di PD (L) -1 è risultato accettabile, mentre la percentuale di AE è risultata più elevata per gli inibitori di CTLA-4. La combinazione di CPI ha causato un aumento di IRAE mentre la combinazione di CPI con chemioterapia citotossica ha causato un aumento di AE. L'uso di CPI necessita di un'elevata vigilanza da parte di tutti i medici, nonché la necessità di riorganizzare il follow-up del paziente durante il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:95–106.
2. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
3. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887–95.
4. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol* 2013;14:1212–8.
5. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711–23.
6. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373: 1803–13.
7. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with Ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.
8. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992–5.
9. Hopewell S, Dutton S, Yu LM, et al. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ* 2010;340:c723.
10. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276: 637–9.
11. Péron J, Maillet D, Gan HK, et al. Adherence to CONSORT adverse event reporting guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2013;31:3957–63.
12. Maillet D, Blay JY, You B, et al. The reporting of adverse events in oncology phase III trials: a comparison of the current status versus the expectations of the EORTC members. *Ann Oncol* 2016; 27:192–8.
13. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA, et al. Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved: lessons from acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;18: 427–37.
14. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis. *Oncologist* 2017; 22:470–9.
15. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30: 2691–7.
16. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017;21:89.
17. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of Nivolumab Monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:785–92.