

EVENTI AVVERSI FATALI ASSOCIATI ALL'USO DI PEMBROLIZUMAB IN PAZIENTI ONCOLOGICI: UNA META-ANALISI

A cura della Dott.ssa Ada Vero

TAKE HOME MESSAGES

- Nell'ultimo decennio i farmaci inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) sono diventati la base dell'onco-immunoterapia.
- Tra le tossicità correlate al trattamento con ICI vi sono gli eventi avversi fatali (FAE)
- Le cause di FAE correlate al trattamento con pembrolizumab sono: polmonite (13.2%), tossicità cardiaca (14.7%), complicanze infettive (26.5%), miosite (1.5%), coagulazione intravascolare disseminata (1.5%), ostruzione urinaria (1.5%) e progressione della malattia (1.5%). Il restante 39.7% sono cause sconosciute.
- Pembrolizumab in monoterapia ha dimostrato un rischio di mortalità simile alla chemioterapia convenzionale.

INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio, le avanzate conoscenze sulle interazioni tra sistema immunitario e tumori hanno portato all'utilizzo in ambito oncologico di farmaci inibitori dei checkpoint immunitari (ICI)^{1,2}. Tra le funzioni del sistema immunitario vi è quella di riconoscere le cellule maligne, bloccarne l'espansione ed eliminarle in modo tale da impedire l'accrescimento dei tumori. Tuttavia, l'evidenza che i tumori si verificano anche in soggetti immunocompetenti rivela che le risposte immunitarie contro i tumori sono spesso deboli e possono essere facilmente soverchiate da neoplasie in rapida espansione. Le cellule tumorali eludono le risposte immunitarie dell'ospite con diversi meccanismi d'azione, tra cui l'inibizione dell'espressione di antigeni o di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), la produzione di sostanze immunosoppressive solubili, l'attacco dei recettori inibitori sui linfociti da parte di ligandi espressi dalle cellule tumorali e l'induzione di linfociti T regolatori. I checkpoint immunitari sono piccole molecole espresse da linfociti T citotossici ed includono l'antigene 4 citotossico associato ai linfociti T (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CTLA-4), la proteina 1 della morte cellulare programmata 1 (Programmed Death-1; PD-1) ed il suo ligando (programmed cell death ligand 1; PD-L1). Tali molecole svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario, in quanto esercitano una funzione inibitoria sui processi autoimmuni.

I farmaci ICI agiscono e bloccano CTLA4, PD-1 e PD-L1, liberando così i freni sulla citotossicità mediata dalle cellule T e generando risposte immunitarie antitumorali più efficaci ^{3, 4}. Tra questi il pembrolizumab (Keytruda®; MSD) è un anticorpo IgG4 umanizzato molto utilizzato e indicato nel trattamento di diversi tumori (melanoma, polmone, linfoma di Hodgkin e uroteliale) che agisce come immunomodulatore bloccando la proteina PD-L1 ⁵. Nonostante un significativo beneficio terapeutico, le ICI hanno tossicità uniche note come eventi avversi immuno-correlati (irAE) che derivano dall'attivazione delle cellule T e in grado di influenzare qualsiasi sistema ed organo. Gli irAE più comuni includono tossicità dermatologica, endocrinopatie, colite, polmonite e tossicità epatica ^{6,7}. Gli irAE possono essere trattati con farmaci steroidei e altri agenti immunomodulanti. Tra le tossicità correlate al trattamento con ICI vi sono gli eventi avversi fatali (FAE) ^{8,9,10}. Purtroppo, a causa del numero limitato di dati, non è chiara l'incidenza complessiva di FAE in pazienti oncologici trattati con ICI e nello specifico con pembrolizumab. Inoltre, la presenza di fattori di confondimento quali comorbidità e chemioterapia concomitante rendono ancora più difficili le analisi. Per approfondire le conoscenze sull'incidenza e sul rischio complessivo di FAE in pazienti trattati con pembrolizumab è stata condotta una meta-analisi.

MATERIALI E METODI

L'analisi è stata condotta utilizzando la banca dati PubMed. Sono stati valutati studi prospettici di fase I, II o III condotti su pazienti affetti da tumore randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia o in associazione a chemioterapia o inibitori CTLA-4 (controllo). L'obiettivo dello studio è stato valutare lo sviluppo di FAE in seguito al trattamento con pembrolizumab in pazienti oncologici. Per l'analisi dei dati sono stati osservati il numero di pazienti trattati con pembrolizumab, il numero di FAE segnalate, il tempo di insorgenza dell'evento fatale e il follow-up (se disponibile). I dati sono stati successivamente suddivisi in base all'eziologia dei FAE.

RISULTATI

L'analisi ha incluso in totale 11 studi clinici: 5 di fase III, 3 di fase II, 1 di fase II/III e 2 di fase I (Tabella 1). In totale 5.392 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione, di questi 3.713 sono stati trattati con pembrolizumab mentre 1.679 sono stati arruolati nei bracci di controllo. Sono stati esclusi da questi studi pazienti affetti da malattia autoimmune attiva, metastasi cerebrali sintomatiche e pazienti con polmonite non infettiva in terapia glucocorticoide. Dei 3.713 pazienti trattati con pembrolizumab, 742 hanno ricevuto il farmaco in combinazione chemioterapica. Tra i pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab 68 hanno

presentato FAE. L'incidenza più elevata, pari all'8.3% (IC al 95%: 5.6-12.1), è stata osservata in uno studio di fase III condotto su pazienti affetti da cancro del polmone ¹¹; l'incidenza più bassa, pari allo 0.2% (IC al 95%: 0.0 -1.3), è stata osservata in uno studio di fase III condotto su pazienti affetti da melanoma ¹⁷. La meta-analisi ha rivelato un'eterogeneità (Q = 78.819, I² = 87.313, p <0.001) tra gli studi e sono state analizzate le cause. L'incidenza di FAE è variata significativamente tra i diversi tipi di tumore (p = 0.02) e oscilla dallo 0.2% in pazienti affetti da melanoma al 3.1% in pazienti affetti da carcinoma mammario. Anche l'incidenza di FAE è stata significativamente più elevata (p <0.001) in pazienti trattati con pembrolizumab più chemioterapia 7.0% (IC 95%: 4.9-10%) rispetto al pembrolizumab in monoterapia 0.7% (IC 95%: 0.4- 1.2%; p <0.001). Le cause di FAE correlate al trattamento con pembrolizumab sono risultate eterogenee e in alcuni casi non ben definite. La maggior parte di queste è risultata essere sconosciuta (39.7%). Sono stati rilevati casi di polmonite (13.2%), tossicità cardiaca (14.7%), complicanze infettive (26.5%), miosite (1.5%), coagulazione intravascolare disseminata (1.5%), ostruzione urinaria (1.5%) e progressione della malattia (1.5%).

TABELLA 1. STUDI CLINICI					
Tipo di studio	Pazienti arruolati	Neoplasia	Endpoint primario	Trattamento	Ref.
Studio di fase III	559	Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico	OS e PFS	Pembrolizumab o placebo salino più chemioterapia	[11]
Studio di fase III	616	Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico	OS e PFS	Pembrolizumab più chemioterapia (platino-pemetrexed)	[12]
Studio di fase Ib	495	Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico	Tasso di risposta globale	Pembrolizumab	[13]
Studio di fase Ib	111	Carcinoma mammario avanzato, carcinoma gastrico, carcinoma uroteliale, carcinoma della testa e del collo	Tasso di risposta globale	Pembrolizumab	[14]
Studio di fase II	374	Carcinoma uroteliale avanzato	Risposta obiettiva	Pembrolizumab	[15]
Studio di fase II	180	Melanoma metastatico	OS	Pembrolizumab o chemioterapia (scelta dello sperimentatore)	[16]
Studio di fase III	834	Melanoma metastatico	OS	Pembrolizumab o ipilimumab	[17]
Studio di fase II/III	1034	Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico	OS e PFS	Pembrolizumab o docetaxel	[18]
Studio di fase II	123	Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico	Risposta obiettiva	Pembrolizumab più chemioterapia (carboplatino e pemetrexed)	[19]

Studio di fase III	305	Carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico	PFS	Pembrolizumab o chemioterapia a base di platino (scelta dello sperimentatore)	[20]
Studio di fase III	542	Carcinoma uroteliale avanzato	OS e PFS	Pembrolizumab o chemioterapia (paclitaxel, docetaxel o vinflunina)	[21]

* *Progression-free survival, PFS; Overall survival, OS*

DISCUSSIONI

Questo studio rappresenta la prima meta-analisi di FAE associati al trattamento con pembrolizumab. Precedenti studi in letteratura hanno valutato l'incidenza di FAE correlati all'utilizzo di ICI. Wang et al. (2018) hanno condotto un'analisi retrospettiva utilizzando i dati di VigiLyze, un database di farmacovigilanza dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), che comprende oltre 16 milioni di eventi avversi, con l'obiettivo di valutare i FAE ad esito fatale tra i pazienti trattati con ICI. Nel periodo 2009-2018 dallo screening di 31.059 singoli casi clinici correlati agli ICI, sono state identificate 613 irAE fatali: 193 conseguenti all'utilizzo di ipilimumab in monoterapia, 333 anti-PD-1/PD-L1 e 87 anti-PD-1/PD-L1 più anti-CTLA-4 (associazione). Per migliorare le conoscenze in ambito scientifico, Rahman et al. (2017) hanno condotto una meta-analisi di 112 studi (19.217 pazienti arruolati) per determinare il rischio di morte correlata al trattamento con inibitori PD-1/PDL-1 (nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab) e inibitori CTLA-4 (ipilimumab e tremelimumab) in pazienti oncologici²³. L'analisi dei dati ha mostrato tassi di mortalità pari a: 0.36% tra i pazienti trattati con anti-PD-1; 0.38% anti-PD-L1, 1.08% anti-CTLA-1 e 1.23% tra i pazienti trattati con la terapia di associazione²³. Tali risultati potrebbero essere correlati ai differenti meccanismi d'azione di questi agenti. CTLA-4 infatti regola la proliferazione delle cellule T nelle prime fasi della risposta immunitaria principalmente nei linfonodi, mentre il PD-1 sopprime le cellule T successivamente nei tessuti periferici. Recentemente, Jiang et al. (2019) hanno condotto una revisione sistematica e una meta-analisi di studi clinici in pazienti affetti da tumori solidi avanzati²⁴. Complessivamente sono stati identificati dodici studi che hanno riportato un'incidenza di FAE con inibitori PD-1 tra lo 0% e il 3.2% (Odds ratio (OR) = 1.06; IC 95%: 0.37-3.05; p = 0.92)²⁴. I FAE più comuni sono stati: tossicità gastrointestinale (n = 12, 25%), tossicità polmonare (n = 10, 20%), tossicità cardiaca (n = 5, 10%) e tossicità epatica (n = 5, 10%). Nel presente studio, la mortalità in seguito all'utilizzo di pembrolizumab è stata pari all'1.2% (IC al 95%: 0.5-2.8). Pembrolizumab in monoterapia ha dimostrato un rischio di mortalità simile alla chemioterapia convenzionale. Oltre la metà (54.4%) dei FAE è stata correlata a una causa specifica; i FAE più comuni sono stati: complicanze infettive (26.5%), tossicità cardiaca (14.7%) e polmonite (13.2%). Tali risultati sono coerenti con precedenti studi presenti in letteratura in cui le tossicità polmonari e cardiache sono cause comuni di morte^{22,24,25}. È stata valutata inoltre la correlazione tra l'insorgenza di FAE conseguenti

al trattamento con pembrolizumab in associazione a chemioterapia in diverse forme tumorali. La mortalità è variata significativamente nei diversi tumori, tuttavia il rischio relativo di FAE con pembrolizumab non varia in modo significativo nei diversi tumori ($p = 0.99$). In particolare, lo studio ha mostrato un'incidenza significativamente più alta di FAE con pembrolizumab in combinazione a chemioterapia ($p < 0.001$). L'incidenza di FAE è stata del 7.0% (IC 95%: 4.9-10%) per pembrolizumab in associazione a chemioterapia e 0.7% (IC 95%: 0.4-1.2; $p < 0.001$) per il pembrolizumab in monoterapia. Ciò suggerisce una possibile associazione di FAE maggiori in politerapia, tale dato deve comunque essere approfondito in futuri studi. Il rischio di FAE con pembrolizumab è paragonabile ai trattamenti antitumorali convenzionali, pertanto è importante che i pazienti in trattamento con tale farmaco siano attentamente monitorati per evitare il rischio di infezione, polmonite e complicanze cardiache.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha diversi limiti. In primo luogo, la presenza di diversi *bias* nei FAE riportati, conseguenti al fatto che gli studi sono stati condotti in diversi istituti di ricerca e da diversi investigator. I FAE inoltre non sono stati i principali *outcome* degli studi analizzati. In secondo luogo, i tassi di mortalità riportati hanno presentato una significativa eterogeneità tra gli studi analizzati. Dall'analisi dei dati emerge che i FAE conseguenti all'utilizzo di pembrolizumab in monoterapia sono paragonabili ai FAE in terapia chemioterapica. Tuttavia, i medici dovrebbero essere consapevoli che i FAE possono avere esito fatale e pertanto è necessario un attento monitoraggio per questi pazienti.

1. BIBLIOGRAFIA

1. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(19):4286-93.
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-28.
3. Tumeah PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568-71.
4. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science (New York, NY)*. 2018;359(6382):1350-5.
5. Keytruda (pembrolizumab) County, Carlow, Ireland: Merc Pharmaceutical Companies; 2014-2019.
6. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793.
7. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:730. 7
8. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA oncology*. 2016;2(2):234-40.
9. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, Wicki A, Willi B, Willi N, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors-an autopsy study. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2016;4:13.
10. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391(10124):933.
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(21):2040-51.
12. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(22):2078-92.
13. Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(7):1291-8.
14. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2460-7.
15. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-92.
16. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European journal of cancer*. 2017;86:37-45.

17. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853-62.
18. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
19. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17:1497-508.
20. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.
21. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(11):1015-26.
22. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2018;4(12):1721-
23. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J, Petrausch U, Giryas A, Mehrabi A, et al. Treatment-related Death in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2017;29(4):218-30.
24. Jiang Y, Zhang N, Pang H, Gao X, Zhang H. Risk and incidence of fatal adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2019;15:293-302.
25. Xu C, Chen YP, Du XJ, Liu JQ, Huang CL, Chen L, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018; 363:k4226.