

INIBITORI DEL CHECKPOINT IMMUNITARIO E CARDIOTOSSICITÀ: UN'ANALISI DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE IN EUDRAVIGILANCE

a cura del Dott. Alessandro Maugeri

TAKE HOME MESSAGES

- Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) sono ampiamente utilizzati nel trattamento di molti tumori, seppur presentino una rilevante cardiotoxicità;
- Nivolumab, pembrolizumab e l'associazione tra nivolumab/ipilimumab rappresentano gli ICI con più alto numero di report per cardiotoxicità in Eudravigilance;
- Gli eventi cardiaci più segnalati sono stati miocardite, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, versamento pericardico e infarto del miocardio; queste sono state gravi nel 99,4% dei casi e hanno avuto esito fatale nel 30,1%;
- Nivolumab presenta un piccolo aumento della frequenza di segnalazione di singoli casi di sicurezza con reazioni avverse cardiache rispetto a tutti gli altri ICI.

INTRODUZIONE

Gli inibitori del checkpoint immunitario (ICI) sono ampiamente utilizzati nel trattamento di molte patologie tumorali. Sono anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) o la proteina 1 della morte cellulare programmata o il suo ligando (PD-1/PD-L1) [1]. Attualmente, sette ICI hanno ottenuto l'approvazione alla commercializzazione: l'inibitore del CTLA-4 ipilimumab; gli inibitori del PD-1 nivolumab, pembrolizumab e cemiplimab; e gli inibitori del PD-L1, atezolizumab, avelumab e durvalumab. Essendo anticorpi monoclonali, gli ICI possono indurre l'insorgenza di reazioni avverse al farmaco immuno-correlate (irADR) [2]. Tra le irADR, quelle cardiache sembrano essere rare, ma sono associate a un tasso di mortalità più elevato [3]. Questi eventi possono coinvolgere il miocardio, il pericardio o il sistema di conduzione [4]. La più frequente è la miocardite, anche se tra gli utilizzatori di ICI sono stati segnalati anche casi di pericardiopatia, cardiomiopatia di Takotsubo e anomalie della conduzione [4]. Considerando l'importanza clinica delle ADR cardiache correlate agli ICI, nel presente studio di farmacovigilanza è stata valutata l'insorgenza di eventi cardiaci (in termini di tempo di insorgenza, gravità ed esito) dopo il trattamento con ICI ed è stata confrontata anche la frequenza di segnalazione dei report di sicurezza individuali di casi cardiaci (ICSR) tra le classi di farmaci degli ICI attraverso l'analisi dei dati raccolti nel sistema europeo di segnalazione spontanea.

METODI

I dati sulle ICSR con un ICI come farmaco sospetto sono stati recuperati dal sito web delle ADR sospette (www.adrreports.eu) del database europeo di farmacovigilanza (Eudravigilance, EV), gestito dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Utilizzando la funzione "line listing", sono stati recuperati gli ICSR che riportavano un ICI come farmaco sospetto e almeno un evento avverso cardiaco dalla data di autorizzazione all'immissione in commercio concessa dall'EMA per ciascun ICI al 14 marzo 2020. Gli ICI considerati sono ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab e cemiplimab. Per identificare gli ICSR che riportavano ADR cardiache, abbiamo utilizzato la system organ class (SOC) "Cardiac disorders" del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Le informazioni sulle caratteristiche del paziente (età e sesso), sull'evento avverso (esito e gravità), sull'indicazione terapeutica, sulla qualifica della fonte primaria, sul Paese di origine primaria a fini regolatori, sul numero di farmaci sospetti diversi dagli ICI e sul numero di farmaci concomitanti sono state fornite per tutte le ICSR e separatamente per ciascun ICI. La durata della terapia (riportata in giorni) è stata recuperata da ogni ICSR, se disponibile. In base alla fonte di dati, abbiamo recuperato le informazioni generali sulla gravità dichiarata come "grave" o "non grave". Secondo le linee guida dell'International Council on Harmonization E2D, un caso è definito "grave" se è pericoloso per la vita, se provoca la morte, se richiede o prolunga un ricovero ospedaliero o se provoca una disabilità persistente o significativa. Il tempo all'evento (giorni) è stato calcolato solo per i ICSR che riportavano sia la durata della terapia sia la sospensione del farmaco come azione intrapresa dopo il verificarsi dell'ADR.

RISULTATI

L'età mediana dei pazienti è di 69 anni e la maggior parte dei ICSR è stata osservata in pazienti di sesso maschile. Durante il periodo di studio, sono state recuperate dal database di EV, 2478 ICSR con almeno un ICI come farmaco sospetto, di cui 249 (10%) riportavano più di un ICI come farmaco sospetto. In particolare, 1071 (43,2%) ICSR riguardavano nivolumab, 805 (32,5%) pembrolizumab, 234 (9,4%) l'associazione nivolumab/ipilimumab, 143 (5,8%) ipilimumab, 105 (4,2%) atezolizumab, 78 (3,1%) durvalumab, 23 (0,9%) avelumab, 4 (0,2%) cemiplimab, 4 (0,2%) l'associazione nivolumab/pembrolizumab, 3 (0,1%) nivolumab e atezolizumab, 3 (0,1%) ipilimumab e pembrolizumab, 3 (0,1%) atezolizumab e pembrolizumab e 2 (0,1%) nivolumab, ipilimumab e pembrolizumab. Di tutte le ADR, il 99,4% è stato classificato come grave. L'esito delle ADR cardiache è stato "risolto" nel 14,3% delle ICSR, "in risoluzione" nel 10,9% delle ICSR e "fatale" nel 30,1% delle ICSR. Sono state osservate un totale di 3078 ADR cardiache (1,2 ADR cardiache per ICSR), poiché in ogni ICSR poteva essere riportata più di una ADR. Un totale di 1310 (42,6%) ADR cardiache sono state segnalate con nivolumab, 1046 (34,0%) con pembrolizumab, 287 (9,3%) con nivolumab/ipilimumab, 162 (5,3%) con ipilimumab, 127 (4,1%) con atezolizumab, 96 (3,1%) con durvalumab, 26 (0,8%) con avelumab, cinque (0,2%) con cemiplimab, cinque (0,2%) con cemiplimab, cinque (0,2%) con atezolizumab/pembrolizumab, quattro (0,1%) con nivolumab/pembrolizumab, quattro (0,1%) con nivolumab/ipilimumab/pembrolizumab, tre (0,1%) con ipilimumab/pembrolizumab e tre (0,1%) con nivolumab/atezolizumab. Complessivamente, gli eventi avversi cardiaci più segnalati sono stati miocardite, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, versamento pericardico e infarto del miocardio.

DISCUSSIONE

Il presente studio ha valutato la segnalazione di ICSR cardiaci con ICI utilizzando i dati del database di EV, riscontrando che i principali ICI sospetti erano nivolumab e pembrolizumab e, complessivamente, i principali eventi cardiaci erano miocardite, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, versamento pericardico e infarto del miocardio. Il 99% delle ADR cardiache è stato classificato come grave e il 30,1% ha avuto esito fatale. Tra gli ICI, nivolumab ha registrato un lieve aumento della frequenza di segnalazione di ICSR con ADR cardiache rispetto a tutti gli altri ICI. In questo studio, oltre il 76% di tutte gli ICSR (n = 1876) erano correlati a nivolumab e pembrolizumab, mentre i restanti ICSR sono stati segnalati come sospetti per altri ICI o loro associazioni. Si suppone quindi che il maggior numero di ICSR segnalati con nivolumab e pembrolizumab potrebbe dipendere dalla loro più vecchia approvazione alla commercializzazione.

Nella presente analisi, la maggior parte delle ADR con ICI è stata riportata in pazienti di sesso maschile con un'età mediana di 69 anni. Per tutti gli ICI, le principali indicazioni terapeutiche sono state i tumori polmonari, genitourinari e cutanei. Questi dati non sorprendono se si considera che gli ICI sono indicati principalmente per il trattamento del melanoma, del carcinoma a cellule renali, del carcinoma della vescica, dei tumori della testa e del collo e dei tumori del polmone [5]. Queste condizioni mostrano una maggiore prevalenza nei pazienti adulti di sesso maschile. Si è anche scoperto che le combinazioni di ipilimumab/pembrolizumab e atezolizumab/pembrolizumab sono state comunemente segnalate in pazienti con un'età mediana di 34,5 anni e 49 anni, rispettivamente. Queste combinazioni sono sempre più utilizzate nei pazienti con melanoma metastatico, carcinoma a cellule renali avanzato, carcinoma del colon-retto e del polmone, grazie al loro effetto di miglioramento dei tassi di risposta e del tempo di sopravvivenza mediano [6].

La maggior parte dei casi è stata grave. Considerando che gli ICI sono anticorpi monoclonali, questi risultati non sorprendono. Gli anticorpi monoclonali hanno un'emivita più lunga e di conseguenza anche una singola dose di questi farmaci comporta un'esposizione sistemica prolungata che aumenta il rischio di eventi avversi gravi [7]. Quasi il 30% degli ICSR ha riportato ADR con esito fatale, mentre circa il 25% ha riportato ADR con esito favorevole. È noto che gli ICI sono in grado di indurre molti tipi di irADR a carico di colon, fegato, polmoni, tiroide, pelle, cuore e sistema nervoso. Anche se le irADR sono solitamente gestibili con corticosteroidi o agenti immunomodulatori, sono stati riportati eventi fatali non comuni [8].

In questo studio, la durata mediana della terapia con ICI era compresa tra 22 e 43 giorni. Molte ragioni potrebbero spiegare questi dati, tra cui la sospensione del farmaco come azione intrapresa dopo l'insorgenza di ADR cardiache, la gravità di alcune patologie oncologiche, come il cancro ai polmoni, che sono associate a un alto tasso di mortalità a breve termine e, infine, la mancanza di un follow-up per gli ICSR recuperati dal database EV. Come precedentemente riportato, i principali eventi cardiaci identificati sono stati miocardite, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, versamento pericardico e infarto del miocardio. Una delle spiegazioni più probabili alla base dell'insorgenza di questa tossicità è l'ipotesi di "antigene condiviso" tra il tumore e il muscolo cardiaco, che potrebbe essere correlata agli antigeni muscolo-specifici, desmina e troponina, rilevati nel tumore. Pertanto, una risposta agli antigeni cardiaci potrebbe contribuire all'insufficienza cardiaca attraverso un meccanismo indipendente dagli autoanticorpi [9].

Tra i pazienti trattati con ICI, fino al 60-80% presenta almeno una irADR e l'incidenza di irADR cardiache è compresa tra l'1,14 e il 5%. In linea con i dati della letteratura, in questo studio la miocardite è stata la ADR

cardiaca più comunemente riportata. La maggior parte degli eventi cardiaci è stata riportata per nivolumab, seguito da pembrolizumab, ipilimumab e atezolizumab. In termini di distribuzione delle ADR cardiache in base agli ICI sospetti, sono state riscontrate alcune differenze. Infatti, in linea con i dati della letteratura che suggeriscono che la terapia ICI combinata (ad esempio, un inibitore di CTLA-4 combinato con un inibitore di PD-1) è il fattore di rischio predominante per la miocardite e che le malattie del pericardio si verificano più frequentemente nei pazienti che ricevono anticorpi anti- PD-1 o anti-PDL-1 rispetto a quelli trattati con anti-CTLA-4 [10], è stato riscontrato che quasi il 30% delle ADR cardiache relative alla combinazione nivolumab/ipilimumab riguardava casi di miocardite, mentre le ADR che interessavano il pericardio sono state segnalate raramente con ipilimumab da solo rispetto ad altri ICI.

Per quanto riguarda l'analisi della disproporzionalità, abbiamo osservato un piccolissimo aumento della segnalazione di eventi cardiaci con nivolumab (frequenza di segnalazione delle ADR del 9% superiore rispetto agli altri ICI). Questo risultato potrebbe riflettere il numero/la proporzione maggiore di ICSR su nivolumab presenti nel database, considerando anche che nivolumab è approvato per diversi tipi di tumore ed è in uso da più tempo rispetto agli ICI anti-PD-L1. Tra gli ICI appartenenti alla stessa classe farmacologica (anti-PD-1 o anti-PD-L1), non è stata riscontrata alcuna differenza nella frequenza di segnalazione di ICSR cardiaci, mentre gli anti-CTLA-4 hanno registrato una minore segnalazione di ICSR cardiaci rispetto agli anti-PD-1 e anti-PD-L1. Al contrario, i dati della letteratura suggeriscono che le irADR cardiache sembrano essere più comuni nei pazienti trattati con l'inibitore CTLA-4 rispetto a quelli che ricevono l'anti PD-1. Il rischio aumenta con la terapia di combinazione, portando a un tasso di interruzione fino al 50% dei pazienti trattati [11].

Infine, nel nostro studio, gli agenti cardiovascolari e metabolici (compresi i calcio-antagonisti, i nuovi anticoagulanti orali, le statine, i beta-bloccanti e i diuretici dell'ansa) sono stati segnalati rispettivamente nel 2,3% e nel 21,4% di tutte le ICSR tra i farmaci sospetti e concomitanti. Poiché questi farmaci sono utilizzati in pazienti con malattie cardiovascolari, non è stato possibile escludere il ruolo di patologie preesistenti a carico del sistema cardiovascolare nell'insorgenza di ADR cardiache.

In questo studio, il tempo mediano della comparsa dell'ADR era compreso tra 22 e 36 giorni, il che suggerisce l'insorgenza precoce della cardiotossicità. In linea con questi risultati, i dati della letteratura riportano che il tempo all'evento per le ADR cardiache indotte da ICI varia da 12 giorni a 3 mesi [12].

CONCLUSIONI

Gli effetti avversi cardiaci indotti dagli inibitori del checkpoint immunitario sono ancora sottostimati. Data la gravità delle irADR cardiache indotte dagli ICI, sono fortemente raccomandate valutazioni cliniche e di laboratorio di routine, come ecocardiogrammi ripetuti, biomarcatori cardiaci e risonanza magnetica cardiaca nelle fasi iniziali e successive della terapia con ICI. Per fornire nuove linee guida agli oncologi e ai cardiologi per la gestione di questi effetti, è fortemente necessaria una migliore comprensione dei profili di tossicità degli ICI. Inoltre, i medici dovrebbero prestare attenzione ai possibili fattori predisponenti delle ADR cardiache, comprese le malattie cardiovascolari già esistenti. In conclusione, data la potenziale gravità delle ADR cardiache indotte dagli ICI e considerando le limitazioni intrinseche di questo studio, nonché la recente autorizzazione all'immissione in commercio di alcuni ICI, si ritiene che su questo argomento debbano essere condotti ulteriori

studi clinici di alta qualità per stimare meglio l'impatto della terapia con ICI sulla sicurezza cardiaca dei pazienti con cancro.

BIBLIOGRAFIA

1. Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10:1758835918763493.
2. Koster BD, De Gruijl TD, Van Den Eertwegh AJM. Recent developments and future challenges in immune checkpoint inhibitory cancer treatment. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27:482–8.
3. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 25:100420.
4. Upadhrasta S, Elias H, Patel K, Zheng L. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med*. 2019; 5:6–14.
5. Shivaji UN, Jeffery L, Gui X, Smith SCLL, Ahmad OF, Akbar A, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated gastrointestinal and hepatic adverse events and their management. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019; 12:175628481988419
6. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38:1–12.
7. Scavone C, Sportiello L, Sullo MG, Ferrajolo C, Ruggiero R, Sessa M, et al. Safety profile of anticancer and immune-modulating biotech drugs used in a real world setting in Campania Region (Italy): BIO-Cam observational study. *Front Pharmacol*. 2017; 8:607.
8. 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 Oncol*. 2018; 4:1721–8.
9. Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, Xie Y, Chen CY, Zhang T, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity: current understanding on its mechanism, diagnosis and management. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1350.
10. Pirozzi F, Poto R, Aran L, Cuomo A, Galdiero MR, Spadaro G, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors: clinical risk factors. *Curr Oncol Rep*. 2021; 23:1–8.
11. Balanescu DV, Donisan T, Palaskas NL, Iliescu C. Emerging concerns in cardio-oncology: immune checkpoint inhibitor cardiotoxicity. *Am Coll Cardiol*. 2019;4–8
12. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375:1749–55.