

SAFETY DI FARMACI IMMUNOTERAPICI IN ONCOLOGIA: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

Spini A.¹, Moscatelli V.¹, Cucherat M.², Roberto G.³, Gini R.³, Raschi E.⁴, Ziche M.¹, Salvo F.⁵

¹*Dipartimento Scienze della vita, Università di Siena, Siena, Italia*

²*Laboratori di Biometrie et Biologie Evolutive Umr, Università di Lione, Lione, Francia*

³*Agenzia regionale di sanita della toscana, Ars, Firenze, Italia*

⁴*Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università di bologna, Bologna, Italia*

⁵*Centro ricerca sulla salute popolazione Bordeaux, Università di Bordeaux, Bordeaux, Francia*

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) sono anticorpi monoclonali che agiscono come "on-switch" delle cellule T e aumentano la risposta del sistema immunitario contro le cellule tumorali. Risultati promettenti da studi clinici nel trattamento di tumori avanzati hanno portato alla loro approvazione nel melanoma metastatico, cancro al collo testa, NSCLC, cancro alla prostata, cancro renale e linfoma Hodgkin. Tuttavia, aumentare la risposta immunitaria potrebbe aumentare il rischio di immune-related adverse drug reactions (irADR), in particolare a livello gastrointestinale, pelle, fegato, polmone, ghiandole endocrine e sistema cardiovascolare.

L'obiettivo di questo studio e quello di riportare i risultati preliminari della revisione sistematica per valutare l'incidenza e il rischio relativo di irADR correlate all'utilizzo di ICI attraverso una meta-analisi diretta e indiretta.

Una revisione sistematica sulle irADR associate agli ICI è stata eseguita attraverso PubMed, Web of Science e Scopus per selezionare tutti gli studi clinici sui seguenti farmaci: atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab e tremelimumab. L'ultima ricerca nelle banche dati è avvenuta in data 10/03/2017. Tutti gli studi inclusi sono stati utilizzati per calcolare l'incidenza di IrADR, mentre gli studi comparativi saranno utilizzati per confrontare il rischio di irADR associato a ciascuno dei diversi farmaci studiati. Il Cochrane tool for assessing risk of bias sarà utilizzato per la valutazione della qualità degli studi comparativi.

Da un totale di 2.965 riferimenti, dopo la rimozione dei duplicati, la selezione del titolo e del testo integrale, sono stati inclusi un totale di 115 studi clinici (45 di fase I, 10 fase I/II, 41 fase II, 1 fase II/III, 18 fase III, 26 studi comparativi di cui 22 studi hanno confrontato i farmaci di interesse a una terapia non ICI, 4 hanno confrontato due o più terapie ICI tra di loro) per un totale di 19.240 pazienti. Tra questi 14.185 risultano trattati con ICI (758 atzolizumab, 88 avelumab, 102 durvalumab, 6334 ipilimumab, 3.502 nivolumab, 2.030 pembrolizimab, 114 pidilizumab, 1.257 tremelimumab) e 5.055 pazienti trattati con comparatori non-ICI o placebo. Un'analisi preliminare evidenzia un'incidenza di irADR di grado ≥ 3 maggiore nei pazienti trattati con anti-CTLA-4 (27%) rispetto ai pazienti trattati con anti-PD-1 (22%).

La revisione sistematica ha identificato una notevole quantità di studi clinici su ICI. Ciò consentirà una metaanalisi molto robusta per valutare il rischio di irADR che porterà ad una caratterizzazione più precisa del profilo rischio/beneficio dei singoli ICI.