



# ADDENDUM

## Linee guida

# GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA

Edizione 2022

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 25 maggio 2020**

**Aggiornamento dicembre 2021**

**Addendum pubblicato 9 gennaio 2023**

**Coordinatore** Alessandro Inno  
Oncologo Medico Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria – Negrar di Valpolicella (VR)

**Segretario** Antonello Veccia  
Oncologo Medico U. O. Oncologia Medica, Ospedale Santa Chiara - Trento

### **Membri del panel di esperti**

Mauro Alaibac SIDE Mast  
Dermatologo U.O. Clinica Dermatologica, Università degli studi di Padova – Padova

Salvatore Alfieri AIOM  
Oncologo Medico S.C. Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Milano

Roberto Baldelli SIE (endocrinologia)  
Endocrinologo U.O.S.D. Endocrinologia, Sezione Ambulatoriale di Endocrinologia Oncologica, A.O. San Camillo-Forlanini – Roma

Laura Bonanno AIOM  
Oncologo Medico U.O.C. Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS – Padova

Carmelo Carlo-Stella SIE (ematologia)  
Ematologo Dipartimento Scienze Biomediche, Università Humanitas; IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (MI)

Annamaria Carta AIOM  
Oncologo Medico Unità di Oncologia Medica, Ospedale “Armando Businco” – Cagliari

Antonio Cusmai AIOM  
Oncologo Medico Oncologia “Don Tonino Bello”, IRCCS “Giovanni Paolo II” – Bari

Ginevra De Marchi SIR  
Reumatologo Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Integrata di Udine – Udine

Sonia Fatigoni AIOM  
Oncologo Medico S.C. Oncologia Medica, A.O. “Santa Maria della Misericordia” – Perugia

Daris Ferrari AIOM  
Oncologo Medico U.O. Oncologia Medica, Humanitas Cancer Center, Rozzano (MI)

Antonio Maria Grimaldi IMI  
Oncologo Medico U.O.C. Oncologia Medica A.O.R.N. San Pio - Benevento.

Gianluca Ianiro SIGE  
Gastroenterologo Area di Medicina Interna, Gastroenterologia ed Oncologia, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma

Enrico Marchioni SIN  
Neurologo S.C. Neuroncologia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino – Pavia

Francesco Massari AIOM  
Oncologo Medico U.O. Oncologia Medica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant’Orsola-Malpighi – Bologna

Nicola Maurea AICO  
Cardiologo S.C. Cardiologia, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale – Napoli

Giulio Metro AIOM  
Oncologo Medico S.C. Oncologia Medica, A.O. “Santa Maria della Misericordia” – Perugia

Emanuele Neri	SIRM Radiologo	Radiodiagnostica Universitaria 3, Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa – Pisa
Daniele Santini	NICSO Oncologo Medico	Dipartimento di Scienze e Biotecnologie medico-chirurgiche, Università La Sapienza – Roma
Giulia Maria Stella	SIP-IRS Pneumologo	Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica- Sezione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Pavia; IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, UOC Pneumologia – Pavia

## Revisori

Andrea Antonuzzo	NICSO	UO Oncologia 1 SSN Polo Oncologico, Ambulatorio Terapie di Supporto – Pisa
Cristiana Bergamini	AIOM	S.C. Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Milano
Andrea Bianco	SIP-IRS	Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” – Napoli
Nicola Calvani	AIOM	U.O.C. Oncologia, Ospedale “A. Perrino” – Brindisi
Anna Maria Di Giacomo	IMI	U.O.C. Immunoterapia Oncologica, Azienda Universitaria Senese – Siena
Massimo Di Nicola	AIOM	Unità Operativa "Immunoterapia Clinica e Terapie Innovative" · Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano
Diego Ferone	SIE (endocrinologia)	U.O. Endocrinologia, Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica, Università di Genova - Genova
Pier Francesco Ferrucci	AIOM	Unità di Bioterapia dei Tumori, Istituto Europeo di Oncologia – Milano
Antonio Galvano	AIOM	Oncologia Medica, A.O.U. Policlinico P- Giaccone - Palermo
Mario Mandalà	AIOM	U.O. Oncologia, Università di Perugia – Perugia
Andrea Paccone	AICO	S.C. Cardiologia, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale – Napoli
Luca Quartuccio	SIR	Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Integrata di Udine – Udine
Roberta Rudà	SIN	Div. di Neuro-Oncologia – Dip. di Neuroscienze “Rita Levi Montalcini”, Città della salute e della Scienza e Università di Torino
Chiara Rusconi	SIE (ematologia)	SC Ematologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano
Antonio Russo	AIOM	U.O.C. Oncologia Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Policlinico Universitario “A. Giaccone” – Palermo

Pietro Sollena	SIDeMaST	Unità di Dermatologia, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli” – Roma
Gianluca Svegliati Baroni	SIGE	S.O.D. Clinica di Gastroenterologia, Epatologia ed Endoscopia Digestiva d'Urgenza, A.O.U. Ospedali Riuniti – Ancona
Angelo Vanzulli	SIRM	Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia; S.C. Radiologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano

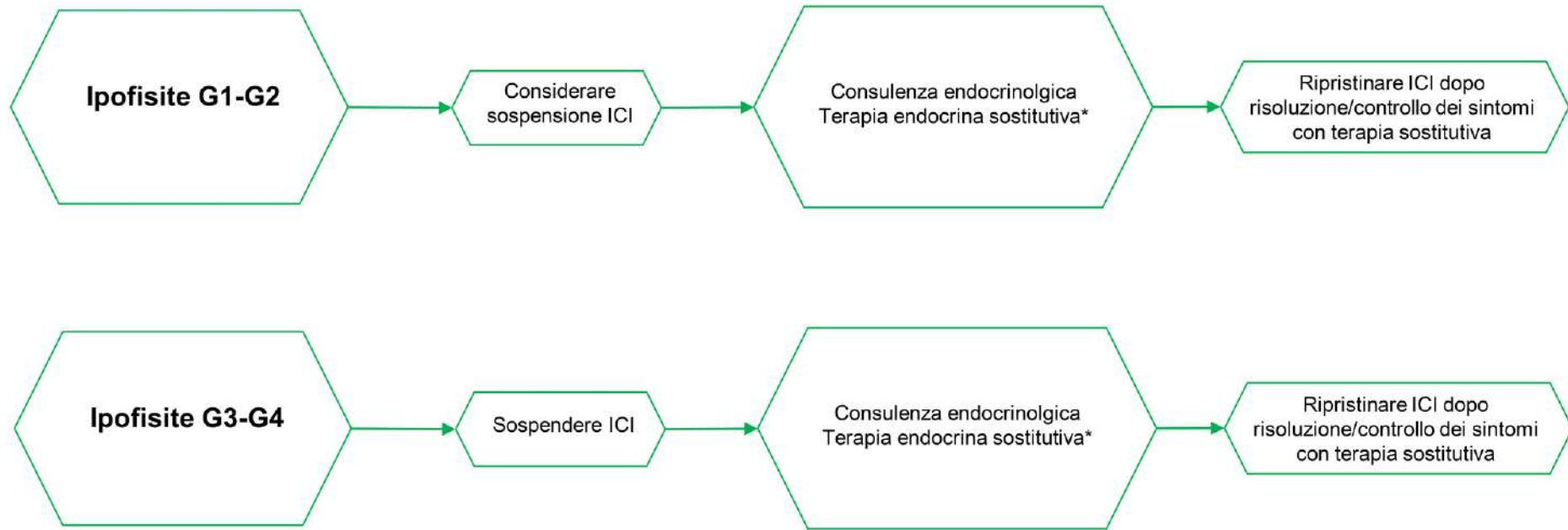
### **Gruppo metodologico**

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

**Principali modifiche rispetto al 2021 - Versione pubblicata su SNLG**

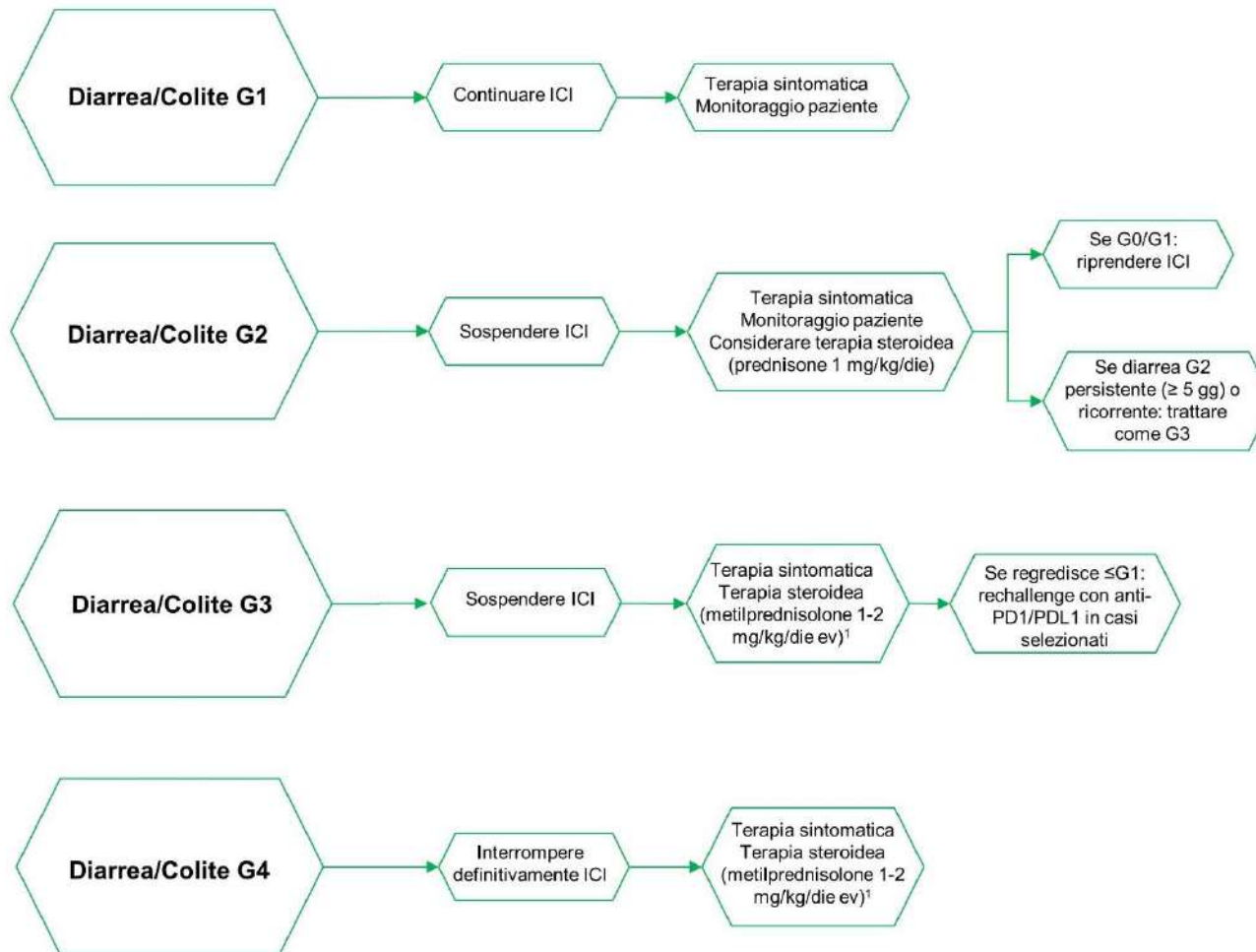
**Aggiornamenti o nuovi quesiti inclusi nella linea guida**

**Figura 6: Ipofisite**



\* La terapia steroidea ad alte dosi generalmente non è raccomandata. Può essere presa in considerazione in quei pazienti che presentano edema significativo alla RMN, cefalea/deficit visivi di grado severo

**Figura 7: Diarrea/Colite**



1. Vi sono evidenze a sostegno dell'utilizzo in pazienti steroido-refrattari di infliximab e vedolizumab. Tali farmaci al momento della stesura della presente linea guida non sono indicati in Italia per il trattamento di diarrea/colite immunocorrelata da ICI, per cui il loro impiego in questa indicazione è da considerarsi off-label



## VALUTAZIONE BASALE

**Quesito 8: In pazienti affetti da tumori solidi candidati a terapia con ICI, l'ottimizzazione dei fattori di rischio cardiovascolare è raccomandata?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi quattro studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nel già citato studio retrospettivo di Mahmood 2018 che ha confrontato 35 casi di miocardite correlata ad ICI con 105 controlli (pazienti trattati con ICI che non hanno sviluppato miocardite), i pazienti con miocardite avevano una significativa maggiore probabilità di essere affetti da diabete mellito (OR 3.36, 95%IC 1.37-8.20,  $p=0.01$ ), di avere BMI elevato ( $29\pm 8.4$  vs  $26\pm 6.0$ ,  $p=0.02$ ), e di soffrire di apnee ostruttive durante il sonno (OR 4.2, 95%IC 1.06-16.67,  $p=0.04$ ) [1].

Nello studio retrospettivo di Brumberger 2022 che ha incluso 538 pazienti trattati con ICI e di cui sono stati raccolti i dati sui fattori di rischio cardiovascolari, sono stati osservati 34 eventi cardiovascolari (3 casi di tachicardia/fibrillazione ventricolare, 12 casi di pericardite, 11 casi di fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare, 8 casi di scompenso cardiaco). I fattori di rischio associati allo sviluppo di eventi cardiovascolari sono stati il genere femminile (IRR 3.34), la razza afroamericana (IRR 3.39) e il fumo di sigaretta (IRR 4.21) [2].

Nello studio retrospettivo di Chen 2022 che ha incluso 1047 pazienti trattati con ICI, l'incidenza di cardiotossicità di qualsiasi grado è stata del 7%, e quella di grado  $\geq 3$  del 2.4%. In questo studio, il diabete mellito è stato un fattore indipendente di rischio di cardiotossicità (OR 1.95, 95% IC 1.05-3.65,  $p=0.034$ ) [3].

Nel già citato studio retrospettivo a coorti appaiate di Drobni2020, che ha incluso 2462 pazienti oncologici trattati con ICI e 2462 pazienti oncologici non trattati con ICI, ha documentato un incremento significativo di eventi vascolari acuti nei pazienti trattati con ICI, in termini di IMA (HR 7.2, IC 95% 4.5-11.5;  $p < 0.001$ ), rivascolarizzazione coronarica (HR 3.0, IC 95% 1.9-4.8;  $p < 0.001$ ) ed ictus ischemico (HR 4.6, IC 95% 2.9-7.2,  $p < 0.001$ ). Il sottostudio di imaging su 40 pazienti con melanoma trattati con ICI, ha rivelato un incremento di oltre tre volte del tasso di progressione della placca aterosclerotica dopo l'inizio della terapia

con ICI (dal 2.1% annuo prima dell'inizio degli ICI al 6.7% annuo dopo l'inizio degli ICI). In questo studio, i pazienti trattati con statine (n=18) hanno avuto un minor tasso di progressione annua del volume di placca aortica globale (5.2% vs 8.3%, p=0.04) e non calcifica (3.1% vs 7.0%, p=0.04) rispetto ai pazienti non trattati con statine; analogamente, i pazienti che hanno ricevuto corticosteroidi in corso di trattamento con ICI hanno avuto una mitigazione della progressione della placca aterosclerotica [4].

**Limiti:** Tutti gli studi sono di natura retrospettiva e in nessuno di essi è stato valutato l'impatto di una strategia di ottimizzazione dei fattori di rischio cardiovascolari sulla riduzione di rischio di irAEs cardiovascolari nei pazienti trattati con ICI.

**Bilancio beneficio/danno:** Pur con i limiti sopra riportati, considerato il potenziale cardiotossico degli ICI (vedi capitolo 11), il panel ritiene ragionevole proporre l'ottimizzazione dei fattori di rischio cardiovascolari (colosterolo-LDL, ipertensione, fumo di sigaretta, diabete mellito, adiposità) prima, durante e dopo il trattamento con ICI. A tal fine si invita a prendere visione delle linee guida europee riguardo la riduzione del rischio cardiovascolare [5-6].

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti affetti da tumori solidi candidati a terapia con ICI, l'ottimizzazione dei fattori di rischio cardiovascolare può essere presa in considerazione [1-4]	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64.
2. Brumberger ZL, Branch ME, Klein MW, et al. Cardiotoxicity risk factors with immune checkpoint inhibitors. *Cardiooncology* 2022;8(1):3.
3. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation* 2020;142(24):2299-2311.
4. Chen X, Jiang A, Zhang R, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity in Solid Tumors: Real-World Incidence, Risk Factors, and Prognostic Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:882167.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(1):5-115.
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022; 43(41):4229-4361.

## PRINCIPI GENERALI DI GESTIONE DEGLI IRAES

**GRADE Quesito 13:** *In pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con ICI per un evento avverso immuno-correlato G3-G4, alla risoluzione dell'evento il ripristino del trattamento con ICI (rispetto alla interruzione definitiva), è raccomandato?*

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti affetti da tumori solidi che hanno sospeso la terapia con ICI per un evento avverso immuno-correlato G3-G4, il ripristino del trattamento con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione<sup>1</sup>

1. *Questa raccomandazione non si applica ai pazienti con determinate tossicità immunocorrelate, in cui rechallenge può essere considerato, e per le quali si rimanda ai rispettivi capitoli:*

- *tossicità cutanea G3 non SJS/TEN (vedi capitolo 5.3)*
- *tossicità endocrine (vedi capitolo 6)*
- *diarrea/colite di grado 3, in pazienti trattati con anti-PD-1/PD-L1 (vedi capitolo 7.3)*
- *eventi avversi muscoloscheletrici di grado 3, in casi selezionati (vedi capitolo 12.3)*
- *tossicità pancreatica (vedi capitolo 7.3.3)*
- *tossicità pericardica (vedi capitolo 11.4)*

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A SFAVORE**

### **Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Lo studio retrospettivo monocentrico pubblicato da Santini 2018 [1] ha incluso 482 pazienti trattati dal 2011 al 2016 con agenti anti-PD1/PDL1 da soli (90%) o in combinazione con anti-CTLA4 (10%), di cui 68 hanno manifestato un irAE che ha determinato l'interruzione del trattamento. Dei 68 pazienti, l'interruzione è stata definitiva in 30 pazienti (coorte della discontinuazione), mentre è stata temporanea con successiva ripresa del trattamento con anti-PD1/PDL1 in 38 pazienti (coorte del *rechallenge*). Rispetto alla coorte di discontinuazione, i pazienti nella coorte del *rechallenge* avevano meno frequentemente tossicità di grado 3-4 (34% vs 67%), avevano più frequentemente ottenuto una remissione completa della tossicità o un miglioramento al grado 1 (97% vs 79%), avevano richiesto meno frequentemente ospedalizzazione per la gestione dell'irAE (21% vs 53%), avevano necessitato meno frequentemente di terapia steroidea prolungata (>4 settimane: 34% vs 65%) e non avevano avuto necessità di trattamento con anti-TNFa (0% vs 9%). Dei 38 pazienti sottoposti a *rechallenge*, il 48% dei pazienti non ha avuto ulteriori irAEs, il 26% ha avuto una recidiva del peggioramento irAEs e un ulteriore 26% ha avuto un nuovo irAEs. Gli irAEs (recidivati o di nuova insorgenza) sono stati di grado 1-2 nel 60% dei casi e di grado 3-4 nel 40% dei casi, si sono verificati precocemente (verificandosi entro i 90 giorni dal ripristino del trattamento nel 90% dei casi) e nella maggior parte dei casi (85%) si sono risolti o sono regrediti al grado 1, sebbene vi siano stati due decessi correlati ad irAEs (corrispondenti ad un tasso di mortalità del 5% nell'intera coorte del *rechallenge*). Nella coorte del *rechallenge*, in 5 pazienti (13%) è stata osservata una risposta obiettiva dopo l'interruzione del trattamento, rispetto a 2 pazienti (7%) nella coorte della discontinuazione. Nell'analisi multivariata, tra i pazienti che non avevano ottenuto una risposta obiettiva prima dell'insorgenza dell'irAE che aveva determinato l'interruzione della terapia con ICI, è stato osservato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS e OS in favore del *rechallenge* (PFS hazard ratio: 0.46; 95% CI, 0.21–1.0, P = 0.049; OS hazard ratio: 0.24; 95% CI, 0.093–0.61, P = 0.0026), mentre non vi era differenza statisticamente significativa in termini di PFS e OS tra *rechallenge* e discontinuazione per i pazienti in risposta al momento dell'interruzione del trattamento (PFS hazard ratio: 0.68; 95% CI, 0.19–2.44, P = 0.56; OS hazard ratio: 0.37; 95% CI, 0.06–2.21, P = 0.28).

Lo studio retrospettivo di coorte pubblicato da Simonaggio 2019 [2] ha valutato 159 pazienti riferiti al board ImmunoTOX (Board multidisciplinare della gestione della tossicità immunocorrelata istituito all'istituto Gustave Roussy in Francia) tra il 2015 e il 2017, ed ha incluso nell'analisi un totale di 93 pazienti trattati con anti-PD1/PDL1, con irAEs di grado ≥ 2 che aveva determinato l'interruzione dell'ICI. Di questi, 40 pazienti (43%) sono stati sottoposti a *rechallenge*. Dei pazienti sottoposti a *rechallenge*, il 45% non ha manifestato alcun irAE, il 42.5% ha avuto una recidiva dello stesso irAE e il 12.5% ha manifestato un irAE differente (4 pazienti hanno avuto sia una recidiva dell'irAE che aveva determinato l'interruzione del trattamento, sia un irAE differente). La severità dell'irAE è stata di grado 2 nel 38% dei casi, di grado 3 nel 48% dei casi e di grado 4 nel 14% dei casi. Non sono stati registrati decessi per tossicità nei pazienti sottoposti a *rechallenge*. In questo studio non sono state osservate differenze significative in termini di PFS, e la mediana di OS non è stata raggiunta in nessuna delle due coorti.

Lo studio retrospettivo di De Felice 2015 [3] ha incluso 30 pazienti con melanoma metastatico che hanno sviluppato diarrea da ipilimumab (qualsiasi grado). Tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento adeguato della diarrea a seconda del grado (loperamide, steroide orale, steroide ev, infliximab, budesonide). La maggior parte dei pazienti ha proseguito ipilimumab (19/30, 63%), mentre ipilimumab è stato sospeso in 6 pazienti per diarrea, in 2 pazienti per progressione del melanoma e in altri 3 pazienti per completamento delle 4 somministrazioni programmate. Tutti i pazienti hanno ottenuto una risoluzione della diarrea, con la terapia specifica e/o la discontinuazione dell'ipilimumab. Soltanto 3 dei 30 pazienti inclusi nello studio hanno avuto un secondo ciclo di ipilimumab (2 pazienti con pregressa diarrea G3, 1 con pregressa diarrea G1) di cui 1 paziente ha sviluppato diarrea severa con necessità di ospedalizzazione e terapia steroidea ev.

Nello studio di Delaunay [4] sono stati inclusi 64 pazienti con polmonite interstiziale da immunoterapia (su un totale di 1826 pazienti trattati con ICI tra dicembre 2015 e aprile 2016). Dei 64 pazienti, 54.7% hanno avuto polmonite di grado 1/2, 26.6% di grado 3, 9.4% di grado 4 e 9.4% di grado 5. L'immunoterapia è stata ripristinata in 10 pazienti (17.2%), dopo risoluzione della polmonite. Tutti i pazienti sottoposti a ritrattamento avevano avuto una polmonite di grado 1/2. Dei pazienti sottoposti a ritrattamento, 7 pazienti non hanno avuto recidiva di polmonite, mentre 3 pazienti hanno avuto una ricaduta, due pazienti di grado 2 e un paziente di grado 1.

Nello studio di Pollack [5] sono stati inclusi 80 pazienti con melanoma metastatico che hanno sviluppato irAEs in corso di terapia di combinazione tra anti-CTLA-4 e anti-PD-1, inclusa colite (41%), epatite (36%), e polmonite (4%). Il grado peggiore di tossicità era stato 2 in 25 pazienti (31%), 3 in 49 pazienti (61%), 4 in 6 pazienti (8%). Di questi, il 96% ha ricevuto corticosteroidi e il 21% ulteriori farmaci immunosoppressivi (ad es. infliximab). Tutti i pazienti sono stati ritrattati con un anti-PD-1, e 14 (18%) hanno avuto una recidiva di irAEs (con una mediana di 14 giorni dopo il ripristino della terapia, 6 di grado 1-2, 7 di grado 3-4, ed uno di grado 5). Inoltre, tossicità differenti rispetto a quella iniziale ma clinicamente significative si sono verificati in altri 17 (21%) pazienti (11 di grado 1-2 e 6 grade 3-4). In totale, 39% (n=31) pazienti hanno sviluppato la stessa o una nuova tossicità clinicamente significativa. Degli 80 pazienti sottoposti a *rechallenge*, 56 (70%) hanno avuto una risposta parziale/completa, 15 (19%) malattia stabile e 9 (11%) progressione di malattia come migliore risposta. PFS e OS mediane non sono state raggiunte dopo un follow-up mediano di 14.3 mesi.

In base alle evidenze disponibili, il panel ritiene il bilancio beneficio/danno a sfavore del ripristino dell'ICI dopo tossicità G3-G4. Infatti, a fronte di un possibile danno di ricaduta/nuovo irAEs (circa nel 50% dei pazienti, con alcuni eventi anche fatali nello studio di Santini), i potenziali benefici del *rechallenge* sembrano essere modesti e devono essere valutati con attenzione, in quanto le evidenze derivano da studi retrospettivi e non randomizzati, per cui i pazienti sottoposti a *rechallenge* sono pazienti selezionati, verosimilmente con caratteristiche prognostiche differenti e più favorevoli (generalmente si tratta di pazienti che avevano avuto tossicità di grado inferiore e avevano ottenuto una regressione pressoché completa della pregressa tossicità, pertanto probabilmente in migliori condizioni generali). Il panel ritiene che nel giudicare i possibili effetti favorevoli, andrebbero nel singolo paziente valutate le condizioni generali, lo stato della malattia (in risposta vs stabilità) e le possibili alternative terapeutiche disponibili per la neoplasia.

Essendo il bilancio beneficio/danno a sfavore della ripresa del trattamento, il panel ritiene che debba essere in generale privilegiato un atteggiamento prudentiale, a tutela della sicurezza del paziente, esprimendo una raccomandazione condizionata a sfavore. Tuttavia, per alcune tossicità ed in casi selezionati, una volta ottenuta la regressione della tossicità o la stabilizzazione del paziente, il ripristino del trattamento potrebbe essere considerato su base individuale.

**Implicazioni per le ricerche future:** Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole tipologie di eventi avversi immuno-correlati al fine di valutare il trattamento ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale degli eventi avversi immuno-correlati.

#### **Qualità globale dell'evidenza**

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: natura retrospettiva delle evidenze, imprecisione dei risultati (per numerosità limitata del campione)

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

## **Bibliografia**

1. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-9.
2. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-7.

3. De Felice KM, Gupta A, Rakshit S, et al. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2015;25(4):321-7.
4. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50(2):1700050.
5. Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018;29(1):250-255.

### 6.4.3 Gestione dell'ipofisite

**Quesito 28:** *Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con immunocheckpoint inibitori che sviluppano ipofisite immuno-correlata la sospensione dell'immunoterapia in corso fino a stabilizzazione clinica del paziente è raccomandata?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sei studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

I dati disponibili in letteratura derivano per lo più da studi osservazionali prospettici o retrospettivi di singole Istituzioni, nonché da revisioni della letteratura.

Di seguito verranno analizzati i lavori pubblicati, focalizzando l'attenzione sull'opportunità di sospendere l'ICI in caso di diagnosi di ipofisite.

Una revisione sistematica della letteratura, pubblicata da Tan 2019, ha selezionato 179 articoli relativi alle tossicità endocrine in corso di ICI, per un numero totale di 451 casi. Di questi in 222 casi è stata fatta diagnosi di ipopituitarismo. Solo per 60 su 222 casi è riportata l'informazione relativa alla sospensione di ICI, mentre in tutti i restanti casi il dato è mancante; per i 60 casi di cui è disponibile l'informazione, in 41 casi la terapia con ICI è stata sospesa e nei restanti 19 pazienti è stata proseguita [1].

Lo studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Villa ha analizzato 388 pazienti sottoposti dal 2009 al 2016 a vari tipi di ICI presso l'UCLA Health Center con l'obiettivo di descrivere la frequenza e le caratteristiche cliniche degli irAEs endocrinologici in corso di ICI. In totale, 7 pazienti hanno sviluppato ipofisite. Nella maggioranza dei casi (5 pazienti) il trattamento con ICI in corso non è stato sospeso; inoltre i 2 pazienti che hanno sospeso ICI lo hanno fatto non nell'ambito del management dell'ipofisite ma per irAEs concomitanti [2].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2015 da Le Min ha analizzato 187 pazienti affetti da melanoma metastatico sottoposti dal 2008 al 2014 a terapia con ipilimumab presso il Dana-Farber Cancer Institute, con l'obiettivo di descrivere l'esordio e l'outcome delle ipofisiti in corso di ipilimumab, nonché la

risposta ad alte dosi di corticosteroidi. Sono stati descritti 25 casi di ipofisite immuno-correlata. Di questi 25 casi solo 6 hanno discontinuato ICI. La discontinuazione non sembra avere influito sull'outcome dell'evento; infatti la risoluzione dell'ipotiroidismo e dell'ipogonadismo secondari è avvenuta nel 33% dei casi quando l'ICI è stato discontinuato, versus il 64% e il 47% (rispettivamente per ipotiroidismo e ipogonadismo) del gruppo totale [3].

Nello studio osservazionale retrospettivo pubblicato da Garon-Czmlil al nel 2019 sono stati riportati i casi di ipofisite in corso di ICI registrati nel database di farmacovigilanza nazionale francese fino a maggio 2018. Globalmente sono stati riportati 94 casi di ipofisite in corso di ICI; nella maggior parte dei casi (63%) è stato segnalato un evento di grado G3. Dei 94 casi segnalati in soli 35 casi l'immunoterapia è stata proseguita. Limite di questo studio, oltre che la natura retrospettiva di raccolta dei dati comune a tutte le pubblicazioni sopracitate, è quello che spesso tossicità lievi e/o attese non vengono segnalate per cui vi può essere una sottostima del dato [4].

Nel 2015 Frédérique Albarel. hanno pubblicato i risultati di uno studio osservazionale, in parte retrospettivo e in parte prospettico, che aveva l'obiettivo di descrivere i casi di ipofisite sviluppati da pazienti affetti da melanoma in corso di ipilimumab, nel periodo 2006-2012, presso il Timone Hospital di Marsiglia. Sono stati arruolati 131 pazienti, in parte retrospettivamente prima di settembre 2010, e da settembre 2010 in maniera prospettica. Dei 131 pazienti arruolati 15 hanno sviluppato ipofisite in corso del trattamento con ipilimumab. Di questi 15 pazienti solo 2 hanno sospeso ICI, nessun paziente ha avuto bisogno di ricovero e la maggior parte dei pazienti ha continuato ipilimumab, dopo stabilizzazione con terapia sostitutiva, senza recidiva dei sintomi [5].

Uno studio osservazionale retrospettivo, pubblicato nel 2018 da Alexander T.Faje ha analizzato 98 pazienti affetti da melanoma, sottoposti dal 2008 al 2017 a terapia con ipilimumab presso il Massachusetts General Hospital, e che avevano sviluppato ipofisite immuno-correlata. Dei 98 pazienti che hanno sviluppato l'evento avverso, 28 hanno ricevuto ulteriori dosi di ICI dopo la diagnosi di ipofisite. Non è stato descritto nessun caso di recidiva di ipofisite [6].

**Limiti:** il limite comune degli studi sopra riportati è rappresentato dal fatto che sono per lo più dati retrospettivi, talora mancanti di informazioni rilevanti (come ad esempio il grado di tossicità e/o l'outcome

dell'evento e il dato relativo all'eventuale discontinuazione di ICI), e senza analisi di correlazione tra il trattamento adottato e l'outcome.

**Bilancio beneficio/danno:** In assenza di evidenze di elevata qualità, il panel ritiene che vada privilegiato un atteggiamento a tutela della sicurezza del paziente, per cui si suggerisce di prendere in considerazione la sospensione del trattamento con ICI in caso di tossicità G1-G2, mentre in caso di tossicità più severa il trattamento con ICI andrebbe interrotto, e ripreso solo dopo stabilizzazione clinica del paziente.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata G1-G2 la sospensione dell'immunoterapia in corso fino alla stabilizzazione clinica del paziente con terapia sostitutiva può essere presa in considerazione [1-6].	Condizionata a favore
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi trattati con ICI e che manifestano ipofisite immunocorrelata G3-G4 la sospensione dell'immunoterapia in corso fino alla stabilizzazione clinica del paziente con terapia sostitutiva dovrebbe essere presa in considerazione [1-6]	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. Clin Diabetes Endocrinol. 2019;5:1.
2. Villa NM, Farahmand A, Du L, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(2):327-32.
3. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clin Cancer Res. 2015;21(4):749-55.
4. Garon-Czmlil J, Petitpain N, Rouby F, et al. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database. Sci Rep. 2019;9(1):19419. .
5. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. Eur J Endocrinol. 2015;172(2):195-204.
6. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. Cancer. 2018;124(18):3706-14.

### 7.1.3 Gestione di diarrea e colite

**Quesito 31:** *Nei pazienti con diarrea/colite da ICI, la sospensione temporanea o definitiva del trattamento con ICI (rispetto alla prosecuzione del trattamento con ICI) è raccomandata?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sei studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nel corso dello sviluppo clinico degli ICI sono stati elaborati algoritmi di trattamento di diarrea/colite che sono riportati nelle schede tecniche dei singoli farmaci e che sono stati recepiti dalle linee guida internazionali [1;2-8]. Per gli anti-PD1 e anti-PDL1, le schede tecniche suggeriscono la sospensione temporanea del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 2-3 (fino a risoluzione dei sintomi e completamento del trattamento steroideo, se necessario) e la sospensione definitiva del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 4. Per gli anti-CTLA4 o per combinazioni di anti-CTLA4 e anti-PD1, le schede tecniche suggeriscono la sospensione temporanea del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 2 (fino a risoluzione dei sintomi e completamento del trattamento steroideo, se necessario), e la sospensione definitiva del trattamento in caso di diarrea/colite di grado 3-4. Non sono disponibili studi prospettici di confronto tra sospensione (temporanea o definitiva) e prosecuzione o ripresa del trattamento con ICI in pazienti che sviluppano diarrea/colite in corso di trattamento con ICI. Quattro studi retrospettivi hanno confrontato gli outcomes di pazienti che, in seguito allo sviluppo di irAEs (inclusa diarrea/colite), hanno interrotto definitivamente il trattamento con ICI, rispetto a quelli che hanno ripreso il trattamento con ICI [9-12].

Nello studio retrospettivo di Santini [9], pubblicato nel 2018, su 482 pazienti con NSCLC trattati al MSKCC dal 2011 al 2016 con anti-PD1/PDL1 da solo o in combinazione con anti-CTLA4. In questo studio, 68 pazienti (14% del totale) hanno sospeso il trattamento per eventi avversi. Di questi, 30 (44%) hanno interrotto definitivamente il trattamento (coorte di interruzione), mentre 38 (56%) hanno ripreso il trattamento dopo sospensione temporanea (coorte di ritrattamento). Dei 68 pazienti inclusi nello studio, tuttavia, soltanto 12 (17%) avevano sospeso il trattamento per colite, di cui 5 nella coorte di interruzione e 7 nella coorte di ritrattamento. I pazienti inclusi nella coorte di ritrattamento avevano avuto un irAE di grado meno severo, un minor numero di ospedalizzazioni per la gestione dell'irAE e necessità di terapia steroidea per minore durata, rispetto ai pazienti inclusi nella coorte di interruzione. Tra i 38 pazienti della coorte di ritrattamento, il 48% non ha avuto ulteriori irAEs, il 26% ha avuto una ricaduta dello stesso irAEs, e il restante 26% ha sviluppato un irAEs differente da quello iniziale, indipendentemente dal grado di severità dell'evento che aveva determinato la sospensione temporanea. La maggior parte degli irAEs verificatisi nella coorte di ritrattamento



è stata di lieve entità (60% di grado 1-2, 40% di grado 3-4), si è verificata precocemente (il 65% degli eventi si è verificato entro 90 giorni dall'inizio del trattamento) ed è stata gestibile (nell'85% dei casi si è risolto o è migliorato fino al grado 1), sebbene siano stato riportati due decessi correlati al trattamento, pari ad un tasso di mortalità del 5%. Uno dei due pazienti deceduti aveva interrotto il trattamento con ICI per colite di grado 2, gestita con prednisone e busedonide. Dopo una sospensione di 7 settimane, il trattamento con ICI è stato ripristinato ma, dopo 6 mesi, il paziente ha sviluppato una polmonite fatale. Per i pazienti che avevano ottenuto una risposta parziale prima dell'interruzione del trattamento per irAEs (n=20), all'analisi multivariata non vi sono state differenze significative in termini di PFS o OS tra la coorte di interruzione e la coorte di ritrattamento. Invece, per i pazienti che non avevano ottenuto una risposta parziale prima della sospensione del trattamento per irAEs (n=48), è stata osservata una differenza significativa in termini di PFS e OS a favore del ritrattamento (PFS hazard ratio: 0.56, 95% CI: 0.3-1.03, p=0.064; OS hazard ratio: 0.45, 95% CI: 0.21 to 1.0, p=0.049).

Lo studio di Simonaggio [10], pubblicato nel 2019, è uno studio retrospettivo di coorte su 93 pazienti affetti da neoplasie solide che avevano interrotto il trattamento con anti-PD1/anti-PDL1 in dopo irAEs di grado  $\geq 2$ . Dei 93 pazienti inclusi nello studio, 40 (43%) hanno ripreso il trattamento con ICI (coorte di *rechallenge*). Nei pazienti sottoposti a *rechallenge*, 18 (45%) non hanno sviluppato ulteriori irAEs, 17 (42.5%) ha avuto una ricaduta dello stesso irAE e 5 (12.5%) ha sviluppato un differente tipo di irAE, e tra i 22 pazienti che hanno sviluppato irAEs durante il *rechallenge*, 4 hanno avuto sia una recidiva dello stesso irAE che un differente tipo di irAE. Non sono state osservate differenze significative in termini di PFS tra la coorte di *rechallenge* e quella di interruzione definitiva, mentre le mediane di OS non erano state ancora raggiunte al momento della pubblicazione. Tra i pazienti inclusi in questo studio, 11 avevano interrotto il trattamento per diarrea/colite (4 per diarrea/colite grado 2, 7 per diarrea/colite grado 3), e 5 sono stati sottoposti a *rechallenge*. Tre dei 5 pazienti (60%) con diarrea/colite sottoposti a *rechallenge* hanno avuto una recidiva dell'evento.

Nello studio di Pollack [11], pubblicato nel 2018, sono stati inclusi 80 pazienti affetti da melanoma metastatico trattati con combinazioni di anti-CTLA4 e anti-PD1 che avevano interrotto il trattamento per irAEs, di cui il 41% per colite. Tutti i pazienti sono stati ritrattati con agente singolo anti-PD1, il 18% dei pazienti ha avuto una recidiva di irAEs ed un ulteriore 17% ha sviluppato un irAE differente. Tuttavia, la colite ha registrato un minor tasso di recidive rispetto agli altri irAEs (6% vs 28%, p=0.01).

Nello studio retrospettivo di Abu Sbeih [12], pubblicato nel 2019, che ha incluso 84 pazienti trattati con agenti immunosoppressivi (infliximab, vedolizumab o entrambi) nel 2018 per colite da ICI, 14 pazienti hanno ricevuto, dopo risoluzione della colite, un *rechallenge* con ICI (di cui 6 in associazione a vedolizumab e 8 senza vedolizumab). Tra questi pazienti, 4 (28%) hanno avuto una recidiva della colite (di queste, 1 tra i pazienti trattati con ICI in associazione a vedolizumab, 3 tra i pazienti trattati con ICI senza vedolizumab).

Un altro studio retrospettivo di Abu Sbeih [13] pubblicato nel 2019 ha incluso 167 pazienti con diarrea/colite da ICI (46 di grado 1, 57 di grado 2, 62 di grado 3-4) e ha valutato il tasso di recidiva dell'evento avverso. Diarrea/Colite si sono ripresentati nel 34% dei pazienti (44% di quelli trattati con anti-CTLA-4, 32% di quelli trattati con anti-PD-1/L1). Le recidive sono state per la maggior parte di grado 1-2, nell'82% dei casi hanno richiesto terapia immunosoppressiva e nella totalità dei casi l'interruzione definitiva del trattamento immunoterapico. Il rischio di recidiva di diarrea/colite è risultato essere maggiore nei pazienti che avevano avuto necessità di terapia immunosoppressiva o una maggiore durata dei sintomi al primo episodio, mentre è stato inferiore per i pazienti che hanno ricevuto un ripristino di terapia con anti-PD-1/L1 rispetto a quelli che hanno ricevuto un ripristino di anti-CTLA-4.

Nello studio retrospettivo di Shieh [14] sono stati inclusi 100 pazienti trattati con ICI, di cui 22 hanno sviluppato tossicità gastroenterica immuno-correlata (9 casi di aumento delle transaminasi, 8 casi di colite, 3 di nausea e diarrea non specificate, 2 di pancreatite). Analizzando i casi di colite, 5 degli 8 pazienti erano stati trattati con combinazione di ipilimumab e nivolumab, l'evento avverso si è verificato mediamente dopo 4 cicli di terapia, la severità è stata di grado 2 nella maggior parte dei casi (5 pazienti: grado 2; 1 paziente: grado 1; 1 paziente: grado 3; 1 paziente: grado 4) ed il tempo medio alla risoluzione dell'evento è stato di  $43 \pm 36$  giorni. Tutti gli 8 pazienti con colite sono stati trattati con un ciclo di terapia steroidea con prednisone, 4 pazienti hanno ricevuto anche infliximab, con una differenza significativa tra i pazienti che hanno ricevuto infliximab e quelli che non lo hanno ricevuto ( $10.7 \pm 11.3$  vs  $63.7 \pm 16.3$  giorni;  $P=0.004$ ). Il trattamento con ICI è stato definitivamente sospeso in 5 pazienti, in altri 2 pazienti è stata effettuata un'unica ulteriore somministrazione di ICI, in 1 paziente era stata pianificata la prosecuzione della terapia che però non è stata eseguita per sopravvenuto decesso del paziente.

**Limiti:** La qualità delle evidenze disponibili è notevolmente limitata dalla natura retrospettiva degli studi pubblicati e dal ridotto numero dei pazienti con colite inclusi negli studi.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel complesso, i risultati di questi studi suggeriscono che per pazienti con diarrea/colite di grado  $\geq 2$  è prudente sospendere il trattamento e che nei pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento per irAEs, il ripristino del trattamento espone ad un certo rischio di recidiva (circa il 30-60%) dello stesso irAE o di comparsa di nuovi irAEs, senza un dimostrato vantaggio in termini di PFS o OS, almeno per i pazienti che avevano già ottenuto una risposta parziale prima dell'interruzione del trattamento. In pazienti che interrompono una terapia di combinazione (anti-CTLA4 + anti-PD1) a causa di diarrea/colite, il ripristino del solo agente anti-PD1 sembra essere gravato da un modesto tasso di recidiva della colite.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti con diarrea/colite da ICI di grado 1, la sospensione temporanea del trattamento non dovrebbe essere presa in considerazione.	<b>Condizionata a sfavore</b>
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con diarrea/colite da ICI di grado 2-3, la sospensione temporanea del trattamento dovrebbe essere presa in considerazione [9-12;14].	<b>Forte a favore</b>
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppano diarrea/colite da ICI di grado 4, l'interruzione definitiva del trattamento dovrebbe essere presa in considerazione [9-12;14].	<b>Forte a favore</b>
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti che hanno interrotto il trattamento con ICI per diarrea/colite di grado $\leq 3$ , che abbiano ottenuto una risoluzione o una regressione dell'evento fino al grado 1, e che non abbiano necessità di terapia steroidea ad alte dosi (prednisone $>10$ mg/die o equivalenti), il ripristino di un agente anti-PD-1/PD-L1 può essere preso in considerazione [9-14].	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

\* opinione espressa dal panel

**Quesito 32: Nei pazienti con diarrea/colite da ICI, la terapia steroidea è raccomandata?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi nove studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Gli algoritmi per il trattamento della diarrea/colite elaborati durante lo sviluppo clinico degli ICI prevedono l'impiego di terapia steroidea ad alte dosi per diarrea/colite di grado  $\geq 2$  [1;2-8]. Non esistono tuttavia studi che abbiano confrontato prospetticamente questa strategia con altre opzioni terapeutiche.

Vi sono dati da 7 studi retrospettivi [12;15-20] che hanno riportato l'outcome di pazienti con diarrea/colite da ICI trattati con terapia steroidea e, in caso di refrattarietà allo steroide, con altri agenti immunosoppressivi, principalmente infliximab. Tali agenti immunosoppressivi non sono tuttavia approvati in Italia con l'indicazione specifica al trattamento di diarrea/colite da ICI e, pertanto, non possono essere oggetto di raccomandazione nelle presenti linee guida.

Nello studio di Beck [15] pubblicato nel 2006, su 198 pazienti con melanoma o mRCC trattati con ipilimumab dal 2002 al 2005, 41 hanno sviluppato una enterocolite di grado 3-4. Di questi, 34 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi e in 12 pazienti (35%) l'enterocolite è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea (definita come non risoluzione dei sintomi dopo 7 giorni di trattamento con corticosteroidi, o iniziale risposta seguita da ricaduta con necessità di ripristino dello steroide). Quattro pazienti con enterocolite steroido-refrattaria sono stati trattati con infliximab 5 mg/Kg e in tutti i pazienti trattati con infliximab si è osservata una risoluzione della tossicità.

Nello studio retrospettivo di De Felice [16], pubblicato nel 2015, su 103 pazienti trattati con ipilimumab per melanoma metastatico dal 2011 al 2013, sono riportati 30 casi di diarrea. Dei 30 pazienti con diarrea, 23 sono stati trattati con corticosteroidi e in 5 pazienti (26%) la diarrea è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea. Di questi 5 pazienti, 4 sono stati trattati con budesonide e 1 con budesonide e infliximab, ed in tutti vi è stata una risoluzione della diarrea.

Lo studio retrospettivo di Marthey [17], pubblicato nel 2016, ha raccolto 39 casi di enterocolite in pazienti trattati con anti-CTLA-4 dal 2010 al 2014. Di questi, 35 sono stati trattati con corticosteroidi, e in 7 pazienti (20%) l'enterocolite è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea. Dei pazienti refrattari, 2 sono stati sottoposti a chirurgia, mentre 5 hanno ricevuto infliximab ottenendo una risposta completa (2 pazienti) o parziale (3 pazienti) della sintomatologia.

Lo studio retrospettivo di Verschuren [18], pubblicato nel 2016, ha raccolto 27 casi di diarrea/colite in pazienti trattati con ipilimumab per melanoma o carcinoma prostatico resistente alla castrazione dal 2007 al 2012. Di questi, 26 pazienti sono stati trattati con corticosteroidi, e in 12 pazienti (46%) la diarrea è risultata essere

refrattaria alla terapia steroidea. I pazienti refrattari allo steroide sono stati trattati con infliximab (5 mg/kg a settimana) ottenendo in tutti una risoluzione della tossicità (7 pazienti dopo una singola dose, 4 pazienti dopo due dosi, un paziente dopo tre dosi).

Lo studio retrospettivo di Franklin [19], pubblicato nel 2017, ha incluso 41 pazienti con colite su 370 pazienti con melanoma trattati con ICI. Di questi, 34 pazienti hanno ricevuto terapia corticosteroidica e, tra questi, 10 pazienti hanno ricevuto almeno una infusione di infliximab. Nella maggior parte dei pazienti (36/41, 87.8%) vi è stata una risposta al trattamento immunosoppressivo con corticosteroidi e infliximab. Una osservazione interessante emersa in questo studio è che, dei 5 pazienti refrattari, 4 erano positivi per CMV (IgM positive nel plasma, CMV-DNA positivo nel plasma o nelle biopsie coliche, immunohistochimica per CMV positiva nelle biopsie coliche), suggerendo un possibile ruolo di CMV nella colite/diarrea refrattaria a trattamento immunosoppressivo.

Nello studio retrospettivo di Wang [20], pubblicato nel 2018, su 327 pazienti trattati con ICI (anti-CTLA-4 anti PD1/PDL1 o combinazioni) per tumori solidi o ematologici dal 2011 al 2017, 117 pazienti (36%) hanno sviluppato diarrea. Di questi, 79 sono stati trattati con corticosteroidi, e in 35 pazienti (30%) la diarrea è risultata essere refrattaria alla terapia steroidea, per cui è stato aggiunto infliximab. In questo studio l'utilizzo di terapia immunosoppressiva (con corticosteroidi + o - infliximab) non ha avuto impatto sulla OS, così come non vi sono state differenze in OS tra pazienti che hanno ricevuto la sola terapia steroidea e quelli che hanno ricevuto anche infliximab.

Nel già citato studio retrospettivo di Abu-Sbeih [12], pubblicato nel 2019, degli 84 pazienti con colite da ICI trattati con agenti immunosoppressivi (infliximab, vedolizumab o entrambi), 79 avevano ricevuto terapia steroidea prima dell'inizio di altri agenti immunosoppressivi. Tra questi, in 41 non è stato osservato miglioramento dei sintomi con lo steroide (52%).

Una revisione sistematica e meta-analisi dei casi di enterocolite correlata ad ICI ha incluso 1210 pazienti nell'ambito di 39 studi, per la maggior parte osservazionali o *case series* [30]. In particolare, 1104 pazienti in 33 studi sono stati trattati con corticosteroidi. Il tipo e la dose di steroide utilizzati sono riportati soltanto in 20 studi. Come tipologia di steroide è stato utilizzato prednisone (14 studi), idrocortisone (3 studi), metilprednisolone (6 studi) e budesonide (5 studi). La valutazione delle dosi impiegate è complessa per l'eterogeneità dei dati; tuttavia, nello studio di Hughes [22], è riportato che l'87.5% dei pazienti ha ricevuto

almeno 1 mg/kg di prednisona o equivalente, e nello studio di Wang. [23], è riportata una dose mediana di 1 mg/kg e 1.5 mg/kg nei pazienti trattati con anti-PD-1 e combinazione anti-PD-1/anti-CTLA-4, rispettivamente. La risposta complessiva al trattamento steroideo è stata del 59% (95% CI 54-65), associata ad eterogeneità statisticamente significativa, con tassi di risposta significativamente maggiori nei pazienti trattati con anti-PD(L)1 in monoterapia rispetto alle combinazioni con anti-CTLA-4 (78%, 95% CI 69-85 vs 56 %, 95% CI 49-63, P = 0.003). È da segnalare che infliximab è stato efficace nell'81% (95% CI 73-87) dei pazienti, e vedolizumab nell'85% (95% CI 60-96) dei pazienti.

La revisione sistematica di Ma et al ha incluso 160 studi per un totale di 1514 pazienti con enterocolite da ICI [24]. In particolare, per quanto inerente al quesito, 40 *case series* hanno riportato che il 65% dei pazienti trattati con corticosteroidi in prima linea (469/717) hanno avuto una risposta clinica o una remissione dell'evento avverso.

**Limiti:** Il limite di questi studi consiste nella natura retrospettiva e nelle diverse schedule di terapia steroidea utilizzata.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel complesso, questi studi retrospettivi riportano un tasso di risposta allo steroide compreso tra circa il 50% e l'80%. Pur in assenza di confronti prospettici, considerato il tasso di risposte alla terapia steroidea, il favorevole profilo di tollerabilità e la diffusa disponibilità di tale trattamento, il panel raccomanda l'impiego dello steroide in caso di diarrea di grado  $\geq 2$ .

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con diarrea/colite di grado $\geq 2$ , il trattamento con corticosteroidi dovrebbe essere preso in considerazione (prednisona: 1 mg/kg/die o equivalente per il grado 2, 1-2 mg/kg/die o equivalente per i gradi 3-4) [12;15-24].	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

- Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-4126.
- Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264-6.
- Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Ipilimumab, Caratteristiche del prodotto. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_it.pdf) . (ultimo accesso maggio 2020).

4. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Nivolumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_it.pdf) (ultimo accesso maggio 2020).
5. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Pembrolizumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_it.pdf), (ultimo accesso maggio 2020).
6. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Atezolizumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_it.pdf) (ultimo accesso maggio 2020).
7. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Durvalumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_it.pdf). (ultimo accesso maggio 2020).
8. Agenzia europea per i medicinali EMA. RCP Avelumab. Caratteristiche del prodotto. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_it.pdf) (ultimo accesso maggio 2020).
9. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(9):1093-9.
10. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-7.
11. Pollack MH, Betof A, Dearden H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(1):250-5.
12. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):93.
13. Abu-Sbeih H, Ali FS, Naqash AR, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol* 2019;37(30):2738-2745.
14. Shieh C, Chalikonda D, Block P, et al. Gastrointestinal toxicities of immune checkpoint inhibitors: a multicenter retrospective analysis. *Ann Gastroenterol* 2021;34(1):46-52.
15. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2283-9.
16. De Felice KM, Gupta A, Rakshit S, et al. Ipilimumab-induced colitis in patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2015;25(4):321-7.
17. Marthey L, Mateus C, Mussini C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):395-401.
18. Verschuren EC, van den Eertwegh AJ, Wonders J, et al. Clinical, endoscopic, and histologic characteristics of ipilimumab-associated colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6):836-42.
19. Franklin C, Rooms I, Fiedler M, et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with refractory checkpoint inhibitor-induced colitis. *Eur J Cancer.* 2017;86:248-56.
20. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):37.
21. Ibraheim H, Baillie S, Samaan MA, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of anti-inflammatory therapy in immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(9):1432-1452.
22. Hughes MS, Zheng H, Zubiri L, et al. Colitis after checkpoint blockade: A retrospective cohort study of melanoma patients requiring admission for symptom control. *Cancer Med* 2019;8(11):4986-4999.
23. Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, et al. Clinical characterization of colitis arising from anti-PD-1 based therapy. *Oncoimmunology* 2018;8(1):e1524695.
24. Ma C, MacDonald JK, Nguyen TM, et al. Pharmacological Interventions for the Prevention and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Enterocolitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2022 Apr;67(4):1128-1155. doi: 10.1007/s10620-021-06948-w. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770330.

## 12.3 Gestione della tossicità reumatologica

**Quesito 68:** *Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado 2-3 e che non rispondono alla terapia corticosteroidica, è indicato l'impiego di altri farmaci immunosoppressori?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi ventisette studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con insufficiente risposta a dosi accettabili di glucocorticoidi o per i quali non è possibile ridurre il dosaggio di steroide < 10 mg/die (equivalenti di prednisone) dovrebbe essere considerata l'introduzione di un farmaco immunosoppressore. In letteratura è riportato l'utilizzo di diversi DMARD convenzionali (csDMARD); il più utilizzato è metotrexato, seguito da idrossiclorochina e sulfasalazina, sia in monoterapia che in combinazione. Il metotrexato trova impiego anche in prima linea in associazione agli steroidi [2-6;8-10;13-15;18-22;29-32;37]. Nel primo studio di coorte, che ha riportato l'utilizzo di metotrexato nel trattamento della poliartrite ICI-indotta refrattaria agli steroidi, metotrexato ha permesso di ottenere la remissione clinico-ecografica dell'artrite in 6/6 pazienti e non ha presentato problemi di safety a lungo termine; non vi è stato un impatto negativo sulla risposta oncologica e nessun paziente ha avuto necessità di interrompere definitivamente l'immunoterapia [21]. Numerose *case series* successive e il recente studio prospettico di Braaten TJ et al hanno confermato l'utilità dei farmaci immunomodulanti nella gestione della tossicità muscoloscheletrica e hanno confermato l'assenza di un loro impatto negativo sulla risposta oncologica [16]. Le due recenti revisioni sistematiche e lo studio retrospettivo nazionale multicentrico di Roberts hanno evidenziato un prevalente ricorso agli steroidi, stimato intorno al 65-70% di tutti i casi di tossicità muscoloscheletrica, con punte dell'88% nei casi di sindrome "polymyalgia-like"; l'utilizzo dei DMARDS nei casi refrattari è stimato tra il 19% e il 31%; i più utilizzati si confermano il metotrexato e l'idrossiclorochina, entrambi dotati di un elevato tasso di risposta [8-10]. Alla luce delle numerose evidenze scientifiche una task force ha recentemente asserito che i csDMARD dovrebbero essere presi in considerazione in pazienti con irAE muscoloscheletrici refrattari allo steroide [7]. È stata segnalata una più alta proporzione di reazioni da ipersensibilità con la sulfasalazina nel contesto della tossicità muscoloscheletrica ICI-indotta [7].

In letteratura vi sono evidenze crescenti dell'utilizzo di DMARD biologici in pazienti con tossicità muscoloscheletrica severa [6-7;8-10; 15;18;29;33-34;38-39]. Nella revisione contestualizzata di Leipe J l'emerge come un quinto dei pazienti con artropatia infiammatoria ICI-relata ha avuto necessità di passaggio a DMARD convenzionali, mentre un decimo ha richiesto l'introduzione di un DMARD biologico (bDMARD), quale un inibitore del TNF alfa o dell'IL-6 [38]. Entrambi questi bDMARD non risultano contrastare l'effetto



antitumorale degli ICI; vi sono evidenze preliminari in modelli animali di melanoma e cancro colonrettale che il blocco del TNF e dell'IL-6 in presenza di un anti-PD-1 porterebbe ad un aumentato effetto antitumorale e vi sono dei trial in corso di associazione *ab initio* (NCT03293784, NCT03601611). Al contrario, viene sconsigliato in linea teorica l'utilizzo di abatacept per l'effetto biologico opposto a quello di ipilimumab e vi è un *alert* sull'utilizzo dell'anticorpo monoclonale inibitore dell'IL-17 (secukinumab) legato ad una segnalazione di riattivazione di cancro del colon metastatico. Le sindromi PMR-like rispondono nella maggior parte dei casi allo steroide, al dosaggio medio di 15-20 mg/die (equivalenti di prednisone); nei casi refrattari sono stati utilizzati con successo metotrexato e l'anticorpo monoclonale anti IL-6 (tocilizumab) [38]. Anche nello studio prospettico di Braaten l'utilizzo di Infliximab con un follow up medio di 9 mesi non risulta aver impattato l'outcome oncologico [16]. Tali osservazioni sono supportate da dati pre-clinici che indicano una minor influenza di infliximab sulla attivazione T cellulare e sulla capacità di killing dei linfociti infiltranti il tumore rispetto agli steroidi [35]. In Italia questi farmaci non sono approvati per il trattamento degli irAEs, pertanto non possono essere oggetto di raccomandazione e il loro impiego nell'ambito della tossicità da immunoterapia è da ritenersi off-label.

Per le sindromi reumatologiche ICI-relate di tipo sistemico vi sono segnalazioni sporadiche di utilizzo di DMARD. Nei pazienti con sindrome secca non viene indicato l'utilizzo di DMARD, a meno di interessamenti extraghiandolari. Sono stati utilizzati idrossiclorochina o metotrexato in case report di vasculite leucocitoclastica, lupus ICI-indotto, "sclerodermia-like syndrome" e sarcoidosi. Segnalati casi di sclerodermia-like syndrome trattati con micofenolato mofetile [7].

**Limiti:** la maggior parte delle evidenze proviene da studi retrospettivi osservazionali, con casistica limitata; esistono ad oggi solo tre studi prospettici non controllati al riguardo.

**Bilancio beneficio/danno:** nonostante il basso livello della qualità delle evidenze a sostegno dell'impiego di DMARD convenzionali nei pazienti con tossicità muscoloscheletrica di grado > 2 non responsiva a terapia steroidea, il panel si è espresso fortemente a favore della raccomandazione, tenuto conto principalmente dell'effetto *steroid sparing* di tali trattamenti e tenuto conto anche dei dati di sicurezza, sia in termini di tossicità diretta che di potenziale interferenza con la risposta oncologica, che giungono da numerosi studi.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti in trattamento con ICI che sviluppino un irAE muscoloscheletrico di grado $\geq 2$ e che non rispondano alla terapia corticosteroidea o che richiedano dosi $\geq 10$ mg/die di prednisone (o equivalenti), l'impiego di DMARD tradizionali (come ad es. il metotrexato) dovrebbe essere preso in considerazione [2-7;8-10;13-16;18-22;29-34;37-39].	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 70: Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per irAE muscoloscheletrico, il *rechallenge* con ICI dopo risoluzione dell'evento avverso è raccomandato?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Pochi lavori si sono focalizzati sul tema del *rechallenge* dopo risoluzione di un evento avverso immuno-relato. Nello studio retrospettivo di Simonaggio sono stati inclusi 93 pazienti con un pregresso irAE di grado  $>2$ , al fine di valutare l'incidenza di recidiva dopo *rechallenge* con anti-PD-1/PD-L1. La scelta di riprendere o meno il trattamento immunoterapico era basata sulla decisione di un board multidisciplinare. Dopo un follow-up mediano di 14 mesi, 22 pazienti (pari al 55% dei pazienti ritrattati) presentavano un nuovo irAE, la cui gravità era generalmente sovrapponibile al primo evento. Tra i 6 pazienti con un primo irAE reumatologico (definito come artralgie) sottoposti a *rechallenge*, 5 presentavano una recidiva dello stesso evento avverso (di cui 2 anche un diverso irAEs) e un paziente presentava un evento avverso di altra natura [39].

Nella revisione di Steven si afferma che, pur non essendovi dati relativi al tasso di recidiva di un irAE reumatologico dopo *rechallenge*, quest'ultimo può essere preso in considerazione tranne nei casi di tossicità *life-threatening*, dove è rigorosamente sconsigliato. Viene segnalato tuttavia che, in una coorte di pazienti con NSCLC in stadio avanzato, PFS e OS miglioravano dopo *rechallenge* solo nei pazienti che non avevano ottenuto una risposta oncologica al momento dell'insorgenza dell'irAE, ma non nei pazienti con una precoce risposta tumorale. La decisione in merito al *rechallenge* dovrebbe pertanto essere sempre individualizzata e dovrebbe tener conto della risposta oncologica al momento della comparsa di tossicità, risposta che può perdurare a lungo anche dopo sospensione dell'immunoterapia [40].

Nella revisione sistematica di Ghosh, che ha incluso 67 pubblicazioni per un totale di 372 pazienti con artropatie infiammatorie ICI-relate, è stata osservata un tasso di interruzione dell'immunoterapia del 38% (di cui solo un terzo risultava ascrivibile alla tossicità reumatologica), mentre nell'11% dei pazienti si procedeva a sospensione temporanea con successivo *rechallenge*; non è riportato il successivo follow up dei pazienti che hanno reintrodotta l'immunoterapia [10].

**Limiti:** Le evidenze disponibili sono molto poche e basate su studi retrospettivi, con importanti bias di selezione dei pazienti sottoposti a *rechallenge* e in assenza di dati precisi relativi al *rechallenge* dopo irAE di natura reumatologica.

**Bilancio benefico/danno:** Questi dati sembrano suggerire la possibilità di riprendere il trattamento alla risoluzione dell'irAE. Tale decisione implica tuttavia un attento bilancio fra rischi e benefici, considerato anche che i pazienti possono mantenere a lungo la risposta oncologica dopo l'interruzione dell'immunoterapia. L'opzione del *rechallenge* va pertanto discussa con il singolo paziente, tenendo in considerazione lo stato della malattia, le alternative terapeutiche disponibili e le preferenze del paziente.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti che sospendono il trattamento con ICI per irAEs muscoloscheletrico, dopo risoluzione dell'evento un <i>rechallenge</i> con ICI può essere preso in considerazione in casi selezionati (previa rivalutazione multidisciplinare del caso e discussione con il paziente) [10;39-40].	<b>Condizionata a favore</b>
	<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>	

## Bibliografia

2. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, et al. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(2): 175-182.
3. Lidar M, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev.* 2018;17:284-9.
4. Le Burel S, Giat E, Galerick D, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: a single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:34-44.
5. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer - clinical aspects and relationship with tumor response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77: 393-8.

6. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):553-7.
7. Kostine M, Finckh A, Bingham CO 3<sup>rd</sup>, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2020;0:1-13.
8. Angelopoulou F, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced musculoskeletal manifestations. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):33-42.
9. Roberts J, Ennis D, Hudson M, et al. Rheumatic immune-related adverse events associated with cancer immunotherapy: A nationwide multi-center cohort. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102595.
10. Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Clin Rheumatol.* 2021 Dec 1;27(8):e317-e322.
11. Veccia A, Kostine M, Tison A, et al. Rheumatic immune-and nonimmune-related adverse events in phase 3 clinical trials assessing PD-(L)1 checkpoint inhibitors for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2022 Jul;89(4):105403.
12. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2579-84.
13. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168: 121-30.
14. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1747-50.
15. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open.* 2017;3(1):e000412.
16. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):332-8.
17. Tison A, Quéré G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: A nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2100-11.
18. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):43-50.
19. Mooradian MJ, Nasrallah M, Gainor JF, et al. Musculoskeletal rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy: A single center experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):1127-32.
20. Mitchell EL, Lau PKH, Khoo C, et al. Rheumatic immune-related adverse events secondary to anti-programmed death-1 antibodies and preliminary analysis on the impact of corticosteroids on anti-tumour response: A case series. *Eur J Cancer* 2018;105:88-102.
21. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open* 2018;4(2):e000714.
22. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2061-4.
23. Ramos-Casals M, Maria A, Suárez-Almazor ME, et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 118(3):114-22.
24. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, et al. Sicca syndrome associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *Oncologist* 2019;24:1259–69.
25. Crout TM, Lennep DS, Kishore S, et al. Systemic vasculitis associated with immune check point inhibition: analysis and review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(6):28.
26. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
27. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 202;39(36):4073-4126. Erratum in: *J Clin Oncol* 2022;40(3):315.
28. Martini DJ, Hamieh L, McKay RR, et al. Durable clinical benefit in metastatic renal cell carcinoma patients who discontinue PD-1/PD-L1 therapy for immune-related adverse events. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(4):402-8.
29. Gediz F, Kobak S. Immune checkpoint inhibitors-related rheumatic diseases: what rheumatologist should know? *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(3):201-8..
30. Smith MH, Bass AR. Arthritis after cancer immunotherapy: symptom duration and treatment response. *Arthritis Care Res.* 2019;71(3):362-6.
31. Lee J, Graham A, Sion A. Evaluation of arthralgias in adult oncology patients receiving immune checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(8):1867-72.
32. Pundole X, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Arthritis risk with immune checkpoint inhibitor therapy for cancer. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(3):293-9.

33. Ornstein MC, Calabrese C, Wood LS, et al. Myalgia and Arthralgia Immune-related Adverse Events (irAEs) in patients with genitourinary malignancies treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(3):177-82.
34. Moreira A, Loquai C, Pföhler C, et al. Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019;106:12-23.
35. Draghi A, Borch TH, Radic HD, et al. Differential effects of corticosteroids and anti-TNF on tumor-specific immune responses: implications for the management of irAEs. *Int J Cancer* 2019;145:1408-13.
36. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed Death-Ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2872–8.
37. Roberts J, Smylie M, Walker J, et al. Hydroxychloroquine is a safe and effective steroid-sparing agent for immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(5):1513-9.
38. Leipe J, Mariette X. Management of rheumatic complications of ICI therapy: a rheumatology viewpoint. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 7):vii49-58.
39. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1310-7.
40. Steven NM, Fisher BA. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy - an oncological perspective. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 7):vii29-39.

**Quesito 79: In pazienti affetti da tumore solido con infezione cronica da HBV candidati a trattamento con ICI, la profilassi antivirale è raccomandata?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stata inclusa una unica metanalisi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La meta-analisi di Ding et al. pubblicata nel 2022 [1], ha incluso 13 studi per un totale di 2561 pazienti trattati con immunoterapia, allo scopo di valutare l'incidenza di eventi avversi epatici, incluse epatiti e riattivazioni virali in pazienti con infezione da HBV [1]. L'incidenza globale di riattivazione virale in pazienti con infezione cronica da HBV e in quelli con pregressa infezione da HBV è stata rispettivamente del 1.0% (95% CI 0-3%) e 0% (95% CI 0-0%). Nei pazienti con infezione cronica da HBV, i tassi di incidenza di riattivazione virale sono stati 1.0% (95% CI 0-2%) nei pazienti con profilassi antivirale e 10.0% (95% CI 4-18%) nei pazienti senza profilassi antivirale, rispettivamente. I pazienti con infezione cronica da HBV erano a maggior rischio di riattivazione virale, rispetto ai pazienti con pregressa infezione da HBV [OR = 8.69, 95% CI (2.16-34.99)], e la profilassi antivirale nei pazienti con infezione cronica ha significativamente ridotto il rischio di una riattivazione dell'HBV [OR = 0.12, 95% CI (0.02-0.67)] e di epatite HBV-correlata [OR = 0.05, 95% CI (0.01-0.28)].

**Limiti:** I limiti di questa meta-analisi consistono nell'eterogeneità (in termini di tipo di neoplasia, tipo di regime antineoplastico, livelli basali di HBV DNA e profilassi antivirale) e nella natura retrospettiva degli studi inclusi.

**Bilancio beneficio/danno:** Considerata l'entità del beneficio in termini di riduzione di rischio di riattivazione virale e il buon profilo di tollerabilità dei farmaci impiegati per la profilassi, il bilancio è a favore dell'impiego della profilassi antivirale in pazienti con nota infezione cronica da HBV.

<b>Qualità Globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Bassa</b>	In pazienti con infezione cronica da HBV candiati a trattamento con ICI, la profilassi antivirale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione [1]	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

## **Bibliografia**

1. Ding ZN, Meng GX, Xue JS, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing immune checkpoint inhibition: systematic review with meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022 *in press*