

<p>Titolo</p>	<p>Meet-Uro 13: Efficacy of Immunotherapy blockade despite the Early Treatment interruption due to serious immune-related adverse events. The EvIdEnT trial</p>
<p>Background</p>	<p>L'approvazione di FDA, EMA ed AIFA dei principali farmaci immunoterapici ad azione antitumorale ha cambiato significativamente lo scenario terapeutico della maggior parte delle neoplasie.</p> <p>Questi farmaci sono anticorpi monoclonali, in grado di attivare la risposta immunitaria anti-tumorale agendo su specifiche molecole espresse sui linfociti T o sulle cellule tumorali (checkpoint immunologici) quali PD1, PD-L1 e CTLA4. Vantaggi significativi in sopravvivenza sono stati riportati nel tumore polmonare non a piccole cellule, nel carcinoma renale, nelle neoplasie cervico-facciali, nei tumori uroteliali e nelle neoplasie a cellule di Merkel [1-12] dagli anticorpi anti-PD-1(Nivolumab, Pembrolizumab) e anti-PD-L1(Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab). Studi di combinazione quali il CHECKMATE 214 hanno dimostrato come anche la combinazione di un anticorpo anti-PD1 come il Nivolumab e di un anti-CTLA4 come ipilimumab possano dare un vantaggio in sopravvivenza in pazienti affetti da carcinoma renale [13]. L'utilizzo di questi farmaci è associato a tossicità peculiari che prendono il nome di eventi avversi immuno-relati (immune-related adverse events: irAEs) legate all'iperattivazione del sistema immunitario. I più frequenti irAEs sono a carico della cute (rash, prurito, vitiligo), sistema gastroenterico (diarrea e colite autoimmune), endocrino (ipofisite e tiroidite) e polmonare (polmoniti autoimmuni). La severità degli irAEs è classificata secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Nel caso di tossicità severa (IrAE di grado 3 o 4) è richiesta terapia con corticosteroidi ad alte dosi e il trattamento immunoterapico deve essere interrotto definitivamente [14]. Eventi avversi di grado severo (G3-G4) si verificano nel 5-10% dei casi e richiedono l'interruzione definitiva del trattamento [15]. Secondo studi recenti, la presenza di IrAEs correla con una maggiore efficacia del trattamento [16-18]. Tuttavia, l'insorgenza di tossicità è quanto mai variabile e può verificarsi dopo mesi di trattamento ma anche precocemente, dopo una singola somministrazione del farmaco. A differenza dei trattamenti convenzionali, nel caso dell'immunoterapia si osservano risposte tardive anche nonostante la ridotta durata di esposizione al farmaco. Il razionale biologico che sta alla base di questa evidenza risiederebbe nei meccanismi di "memoria immunologica" della immunità adattativa, secondo cui le cellule linfocitarie sarebbero in grado di mantenere a lungo termine la loro azione effettrice contro gli antigeni tumorali [19]. Gli IrAE severi (G3 e G4) e precoci potrebbero pertanto essere espressione di una stimolazione esuberante e precoce del sistema immunitario, tale da fornire una "lunga memoria" che protrae l'azione linfocitaria antitumorale anche dopo molto tempo dall'esposizione al farmaco immunomodulante.</p>

<p>Objectives</p>	<ul style="list-style-type: none"> • End Point primario: sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 6 mesi dalla sospensione del trattamento • End Point secondari: Risposte Obiettive (OR) e Durata della Risposta (Duration of response -DoR); Sopravvivenza globale (Overall Survival - OS) • End Point esploratori: <ul style="list-style-type: none"> - Analisi per sottogruppi in relazione alla tipologia di IrAE, numero, gravità e timing di IrAE - Identificazione di fattori clinici e laboratoristici che correlano con IrAEs e le risposte obiettive (tumore primitivo, età, sesso, BMI, sedi malattia, comorbidità, concomitante assunzione di corticosteroidi, familiarità per patologie autoimmuni, ratio N/L, trattamento radioterapico, trattamenti sistemici precedenti)
<p>Disegno dello studio clinico</p>	<p>Studio osservazionale multicentrico e retrospettivo, condotto su pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato che hanno interrotto il trattamento immunoterapico con ab anti-PD-1 o anti-PD-L1 dopo 1 o 2 somministrazioni per tossicità immuno-relata di grado severo (IrAE G3-G4).</p> <p>Sample Size: 122 pazienti (one-sided exact test: potenza 80% POL=0,200 POU= 0,4500 Alpha=0,05 - presupponendo che la proporzione effettiva (P1) di pazienti liberi da progressione della malattia a 6 mesi sia 0,3000)</p>
<p>Criteri d'inclusione ed esclusione</p>	<p>Criteri d'inclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con età ≥ 18 anni • Consenso informato per i pazienti vivi • Neoplasie e trattamenti immunoterapici riportati di seguito: <ul style="list-style-type: none"> - Neoplasie: carcinoma polmonare non a piccole cellule, neoplasia renale, melanoma, carcinoma uroteliale, neoplasie cervico-facciali, tumore a cellule di Merkel - Anticorpi anti-PD-1/anti-PD-L1: pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab • I pazienti devono aver ricevuto trattamento immunoterapico per malattia in stadio avanzato in qualunque linea terapeutica • Sono considerati eleggibili i pazienti che hanno interrotto il trattamento immunoterapico dopo 1 o 2 somministrazioni per qualsiasi tossicità immuno-relata G3-G4 (tossicità cutanea, osteo-muscolare, neurologica, pancreatica, epatica, polmonare, endocrinologica, renale, ematologica) • Almeno una rivalutazione strumentale (TC o RMN o PET) e follow up di almeno tre mesi dall'ultima somministrazione del farmaco <p>Criteri d'esclusione</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Numero di somministrazioni superiore a 2 di anti-PD-1/anti-PD-L1 • Interruzione del trattamento per tossicità non severa (Ir-AE G1-2) o altra causa • Diagnosi oncologiche o trattamento con agenti immunoterapici non riportati nei criteri di inclusione • Trattamento immunoterapico effettuato in strategie di combinazione (immuno-chemioterapia o combinazione di più agenti immuno-modulanti) • Trattamento effettuato per malattia non avanzata (terapia neoadiuvante o adiuvante) • Nessuna rivalutazione strumentale dopo immunoterapia o follow up inferiore a 3 mesi
Periodo di arruolamento	<p>Periodo di trattamento: da gennaio 2015 a dicembre 2018.</p> <p>Centri Partecipanti: il gruppo di ricerca sarà costituito da Centri appartenenti a due gruppi cooperativi: GONO (Gruppo Oncologico del Nord Ovest) e MEET-URO (Italian Network for Research in Urologic-Oncology) potenzialmente in grado di coinvolgere oltre 70 centri di oncologia medica italiana.</p>
Scenari futuri	<p>Non è attualmente documentato in letteratura se IrAEs severi e precoci rappresentino un fattore predittivo di efficacia del trattamento immunoterapico. Il disegno multi-coorte consente di identificare eventuali differenze tra le neoplasie, le tipologie di IrAEs e gli anticorpi monoclonali attualmente utilizzati. Inoltre, l'ampia gamma di variabili considerate potrebbe consentire l'identificazione di fattori clinici o laboratoristici associati al rischio di sviluppare tossicità severa.</p> <p>Infine, lo studio potrebbe fornire risultati utili in merito ad un aspetto della pratica clinica tutt'ora lacunare: la gestione della progressione di malattia dopo interruzione del trattamento immunoterapico per tossicità.</p>

Autorizzazione al trattamento dei dati personali

Ogni paziente dovrà acconsentire al trattamento dei propri dati, dopo che gli saranno spiegati la natura e lo scopo dello studio clinico. E' stato pertanto stilato un consenso informato (allegato A) che include tutte le informazioni dello studio e che verrà fornito ad ogni paziente.

Per utilizzare i dati dei pazienti dei quali è impossibile ottenere il consenso informato, previo parere del comitato etico, si ricorrerà all'autorizzazione n.9/2016 : Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – 15 dicembre 2016.

Coordinatore dello studio:

Prof. Daniele Santini, Università Campus Bio-Medico, Roma

Dott. Marco Stellato, Università Campus Bio-Medico, Roma

Dott. Marco Russano, Università Campus Bio-Medico, Roma

Bibliografia

- [1] Reck M, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-1833
- [2] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540- 1550.
- [3] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35.
- [4] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
- [5] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-265.
- [6] Antonia SG et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929
- [7] Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813
- [8] Ferris RL et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-1867 DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
- [9] Rosenberg JE et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2016 Volume 387, Issue 10031, 7–13 May 2016, Pages 1909-1920
- [10] Bellmunt J et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026
- [11] Kaufman HL et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016 Volume 17, Issue 10, October 2016, Pages 1374-1385
- [12] Nghiem PT et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542-2552 DOI: 10.1056/NEJMoa1603702
- [13] Motzer Robert J, Tannir Nizar M, McDermott David F, Frontera Osvaldo Are´n, Melichar Bohuslav, Choueiri Toni K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advance renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* March 21, 2018
- [14] Haanen J, Carbonnel F, Robert C, Kerr K, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142
- [15] Kumar V et al. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front. Pharmacol.*, 08 February 2017 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00049>
- [16] Rogado J et al. Immune-Related Adverse Events (irAEs) predict therapeutic efficacy of an anti-PD-1 antibody in cancer patients *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii400-viii441. 10.1093/annonc/mdy288
- [17] Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018; 115:71-74
- [18] Tereatoka S, Fujimoto D, Morimoto T, et al. Early Immune-Related Adverse Events and association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: a prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(12):1798-1805
- [19] Pedicord VA et al. Single dose of anti–CTLA-4 enhances CD8+T-cell memory formation, function, and maintenance. *PNAS* January 4, 2011 108 (1) 266-271; <https://doi.org/10.1073/pnas.1016791108>