

| Protocollo di Studio | |
|-------------------------------|--|
| Titolo dello studio | Studio osservazionale retrospettivo sul ruolo predittivo e prognostico dei biomarcatori infiammatori nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con Nivolumab. |
| Nome dello studio | Meet-URO 15 I-BIO-REC – Immune BIOmarkers in REnal Carcinoma |
| Tipo di studio | Studio Osservazionale Retrospettivo Multicentrico |
| Numero di versione | Versione 1.0 |
| Data | 06/02/19 |
| Centro Coordinatore | Oncologia Medica 1, Ospedale Policlinico San Martino di Genova |
| Principal Investigator | Giuseppe Fornarini, MD |
| Sub-Investigator | Sara Elena Rebuzzi, MD |
| Statistico | Alessio Signori, PhD |
| Durata dello studio | 6 mesi |
| Background | <p>Lo scenario terapeutico del carcinoma renale metastatico si è rivoluzionato negli ultimi anni con l'approvazione di nuove opzioni terapeutiche, tra cui gli immune-checkpoint inhibitors. Nello studio CheckMate025 il Nivolumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza rispetto ad Everolimus, portando alla sua approvazione da parte dell'FDA nel 2015 per il trattamento del carcinoma renale metastatico. Nonostante tutto, la maggior parte dei pazienti trattati con Nivolumab non risponde al trattamento, mentre una piccola porzione di pazienti sviluppa una risposta ritardata dopo una iniziale progressione di malattia (pseudoprogressione) oppure mantiene una risposta duratura nel tempo.</p> <p>Alla luce delle diverse opzioni terapeutiche disponibili dalla seconda linea, la scelta della sequenza terapeutica è diventata una importante sfida. Vi è pertanto la necessità, tuttora ancora insoddisfatta, di determinare fattori predittivi di risposta in grado di guidare la scelta terapeutica. Pertanto, l'identificazione di nuovi biomarcatori predittivi per identificare i pazienti responders all'immunoterapia è un argomento cruciale dell'attuale ricerca clinica.</p> <p>L'espressione di PD-L1 ha mostrato un ruolo prognostico, ma non predittivo di risposta nei pazienti affetti da carcinoma renale trattati con Nivolumab.</p> <p>I biomarcatori infiammatori sono di grande interesse in quanto sono facilmente disponibili mediante prelievo da sangue periferico, eseguito di routine nella pratica clinica, e quindi facilmente integrabili nel decision making terapeutico.</p> <p>Molti studi e metanalisi hanno mostrato che alcuni biomarcatori infiammatori, come un aumentato NLR, sono associati a una peggior prognosi in diversi tipi di tumori, incluso il carcinoma renale. L'associazione tra l'elevato NLR e la peggior prognosi è già ben definita nel carcinoma renale metastatico in trattamento con gli inibitori tirosin-chinasici.</p> <p>Recentemente, alcuni biomarcatori infiammatori sono stati studiati nei pazienti affetti da melanoma e dal tumore polmonare non a piccole cellule trattati con immune-checkpoint inhibitors, sia come fattori prognostici che predittivi, con risultati interessanti. Sono presenti limitati studi retrospettivi, né esistono studi prospettici, in letteratura riguardo al ruolo predittivo e prognostico dei marcatori infiammatori nel</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>carcinoma renale metastatico trattato con immunoterapia.</p> <p>Lo scopo di questo studio retrospettivo osservazionale multicentro è quello di valutare il ruolo predittivo e prognostico di alcuni biomarcatori infiammatori nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con Nivolumab.</p> |
| Disegno dello studio | <p>Studio osservazionale retrospettivo multicentrico, volto a valutare la correlazione dell'NLR e di altri biomarcatori infiammatori con l'efficacia del Nivolumab nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico.</p> <p>Lo studio prevede la raccolta su database elettronico di dati clinici dei pazienti affetti da carcinoma del rene metastatico trattati con Nivolumab. Dalle cartelle cliniche verranno raccolti i seguenti dati: caratteristiche del paziente, della neoplasia e del trattamento, risposta alla terapia, parametri biochimici e sopravvivenza.</p> |
| Popolazione in studio | <p>Criteri di inclusione: pazienti affetti da carcinoma renale metastatico che abbiano ricevuto almeno una somministrazione di Nivolumab da Maggio 2016 a Gennaio 2019 compresi.</p> <p>Criteri di esclusione: pazienti che hanno ricevuto Nivolumab all'interno dell'Expanded Access Program o altri trial clinici.</p> |
| Obiettivi dello studio | <p>Obiettivo primario: valutare il ruolo prognostico dell' NLR ≥ 3 al basale</p> <p>Obiettivi secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • valutare la correlazione dell' NLR ≥ 3 al basale con la risposta e la sopravvivenza • valutare la correlazione con la risposta e la sopravvivenza degli altri biomarcatori infiammatori al basale (dNLR ≥ 2, PLR ≥ 232 LMR ≥ 3, SII ≥ 1375, ANC ≥ 7500 mm³, ALC ≥ 1000 mm³, AMC ≥ 650 mm³, AEC ≥ 150 mm³, PLT ≥ 450 mm³, LDH $> 1.5 \times$ ULN) • valutare la correlazione tra tutti i biomarcatori infiammatori durante il trattamento (al 2°, 3° e 4° ciclo) e la risposta e la sopravvivenza. |
| Endpoint dello studio | <p>Endpoint primario: correlazione tra NLR ≥ 3 al basale e l'OS</p> <p>Endpoint secondari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • correlazione tra NLR ≥ 3 al basale e ORR, DOR, OS • correlazione tra ORR, DOR, PFS, OS e gli altri biomarcatori infiammatori al basale (dNLR ≥ 2, PLR ≥ 232 LMR ≥ 3, SII ≥ 1375, ANC ≥ 7500 mm³, ALC ≥ 1000 mm³, AMC ≥ 650 mm³, AEC ≥ 150 mm³, PLT ≥ 450 mm³, LDH $> 1.5 \times$ ULN) • correlazione tra tutti i biomarcatori infiammatori al 2°, 3° e 4° ciclo e ORR, DOR, PFS, OS. |
| Raccolta dati e Confidenzialità | <p>I dati verranno raccolti utilizzando le cartelle cliniche dei pazienti o appositi database disponibili nei diversi centri partecipanti e saranno inseriti su un apposito database elettronico. I dati verranno raccolti in modo anonimo attribuendo ad ogni paziente selezionato solamente le iniziali del nome e del cognome.</p> <p>Il titolare del trattamento dei dati personali è l'Azienda Sanitaria di ogni singolo Centro partecipante e il responsabile è lo Sperimentatore principale di ogni singolo Centro. Avranno accesso a tutti i dati per l'analisi complessiva i Responsabili dello studio e i suoi Collaboratori che saranno vincolati all'obbligo di confidenzialità e di trattamento dei dati stessi in base alle norme vigenti. Gli addetti al monitoraggio e alla verifica, il Comitato Etico e le Autorità regolatorie potranno accedere direttamente alla documentazione medica per verificare le procedure dello studio e/o i dati, nella misura prevista dalle norme vigenti.</p> <p>I risultati dello studio costituiranno il materiale per pubblicazioni scientifiche, ma anche in questi lavori i dati saranno riportati in forma anonima.</p> |

| | |
|--|---|
| Consenso informato | <p>Ai pazienti sarà richiesto di esprimere il proprio consenso informato nel corso di una visita di controllo nell'ambito del normale percorso assistenziale. Sarà necessario utilizzare anche dati delle pazienti che non hanno dato il consenso perché decedute o non rintracciabili, in quanto il mancato coinvolgimento di questa popolazione ridurrebbe il campione arruolabile producendo conseguenze negative per lo studio in termini di significatività dei risultati. Pertanto, nel caso di pazienti decedute o non rintracciabili all'esito di ogni possibile sforzo compiuto per rintracciarle, sulla base dell'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali utilizzati per scopi di ricerca scientifica emanato dal Garante della Privacy in data 1 Marzo 2012 (G.U. n. 72 del 26 marzo 2012), si procederà al trattamento dei dati personali in assenza di consenso.</p> |
| Analisi statistica | <p>Da una meta-analisi (Jang 2018), nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico trattati con TKI, alti valori di NLR pre-trattamento sono risultati associati ad una minore OS e PFS con HR di 2.18 e di 2.11, rispettivamente. Tra i pazienti trattati con Nivolumab all'interno dello studio Checkmate-025 (Motzer 2015) la OS mediana è risultata di 25 mesi. Assumendo una potenza del 90% e un livello di significatività del 5%, è necessario l'arruolamento di almeno 170 pazienti per testare l'ipotesi che valori di NLR pre-trattamento siano correlati con l'OS, ipotizzando un HR di 2.2. a vantaggio dei pazienti con NLR pre-trattamento < 3. Con 170 pazienti lo studio sarebbe in grado di dimostrare anche una differenza di ORR di un 20% tra alti e bassi livelli di NLR pre-trattamento assumendo un valore di risposta del 40% per bassi livelli e del 20% per alti livelli (dati di letteratura mostrano range variabili di risposta attorno al 30%).</p> <p>Tutti i dati clinici raccolti verranno analizzati in formato anonimo. L'analisi descrittiva sarà condotta utilizzando percentuali per le variabili binarie, medie e mediane per le variabili continue riportando i rispettivi valori di dispersione. Per il confronto tra percentuali sarà utilizzato il test Chi-quadro o il test di Fisher mentre per le medie il test t di Student e per le mediane il test di Mann-Whitney. La PFS e la OS saranno calcolate con il metodo Kaplan-Meier utilizzando Log-rank test e modello di Cox per i confronti uni e multivariati tra i biomarcatori infiammatori. I risultati saranno espressi come hazard-ratio (HR) con il relativo intervallo di confidenza (IC) al 95%. Per ORR e DOR sarà invece utilizzato il modello di regressione logistica e i risultati saranno espressi come odds-ratio (OR) con il relativo IC al 95%.</p> |
| Comitati etici | <p>Lo studio clinico sarà condotto secondo i principi etici e le leggi e le attività regolatorie italiane per la conduzione degli studi retrospettivi osservazionali. Prima dell'attivazione formale dello studio è prevista la sua approvazione/parere unico da parte del Comitato Etico di riferimento del centro proponente. I singoli sperimentatori delle diverse strutture partecipanti sono direttamente responsabili del rispetto delle normative vigenti e della sottomissione ed approvazione del protocollo da parte dei loro Comitati Etici se previsto.</p> |
| Centri partecipanti allo studio | <p>Tutti i centri italiani interessati allo studio potranno parteciparvi previa approvazione da parte del Comitato Etico di riferimento.</p> |

Bibliografia

- Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, et al. Predicting response and toxicity to immune checkpoint inhibitors using routinely available blood and clinical markers. *Br J Cancer* 2017; 117(7): 913–920.
- Jiang T, Qiao M, Zhao C et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with outcome of advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy: a meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2018;67:713–727
- Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan DL, et al. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2018;11 955–965
- Kiriu T, Yamamoto M, Nagano T, et al. The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2018;13(2): e0193018
- Nakaya A, Kurata T, Yoshioka H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Int J Clin Oncol.* 2018 Feb 13. doi: 10.1007/s10147-018-1250-2.
- Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, et al. Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome in Non – Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018;13(1):97-105.
- Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(7):1204-1212.
- Wang X, Su S and Guo Y. The clinical use of the platelet to lymphocyte ratio and lymphocyte to monocyte ratio as prognostic factors in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(48): 84506-84514
- Jeyakumar G, Kim S, Bumma N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and duration of prior anti-angiogenic therapy as biomarkers in metastatic RCC receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2017;5:82
- Lalani AKA, Xie W, Martini DJ, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in response to immune checkpoint blockade for metastatic renal cell carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2018;6:5
- Bilen MA, Dutcher GMA, Liu Y, et al. Association Between Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcome of Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma Treated With Nivolumab. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):e563-e575
- Zahoor H, Barata PC, Jia X, et al. Patterns, predictors and subsequent outcomes of disease progression in metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018 Oct 17;6(1):107

Lista delle Abbreviazioni:

- AEC absolute eosinophils count
- ALC absolute lymphocyte count
- AMC absolute monocyte count
- ANC absolute neutrophil count
- DOR duration of response
- dNLR derived neutrophil-to-lymphocyte ratio
- LDH lactic dehydrogenase
- LMR lymphocyte-to-monocyte ratio
- NLR neutrophil-to-lymphocyte ratio
- ORR overall response rate
- OS overall survival
- PFS progression-free survival
- PLR platelet-to-lymphocyte ratio
- PLT platelet count
- SII systemic immune-inflammation index (Platelet x ANC / ALC)
- TKI Tyrosine-Kinase Inhibitors
- ULN Upper Limit of Normal

Luogo, data: Genova, 06/02/2019

Firma dell'Investigatore principale

FORNARINI GIUSEPPE
A.O.U. SAN MARTINO -
IST GENOVA
11.02.2019 12:26:03
UTC

