

## SINOSSI

<b>Struttura proponente</b>	UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
<b>Titolo del progetto e numero di identificazione (se disponibile)</b>	<b>“Studio Retrospettivo su terapie off-label in pazienti pretrattati affetti da carcinoma renale avanzato” – Studio RELIEVE</b>
<b>Versione e data del protocollo</b>	<b>Versione:</b> 1 del 07.04.2022 <b>Codice:</b> ReLiEve
<b>Responsabile del progetto</b>	Dott.ssa Melissa Bersanelli Dirigente medico, UOC Oncologia Medica, AOU Parma <a href="mailto:mbersanelli@ao.pr.it">mbersanelli@ao.pr.it</a>
<b>Steering committee</b>	
<b>Centro Coordinatore</b>	UOC Oncologia Medica Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
<b>Durata prevista della ricerca</b>	12 mesi
<b>Introduzione e background</b>	<p>Il trattamento del tumore renale a cellule chiare metastatico (mRCC) ha subito profondi cambiamenti negli ultimi anni con l'introduzione nella pratica clinica dell'immunoterapia (ICI) e degli antiangiogenici inibitori dei recettori tirosin-chinasici (TKI). Tuttavia, nonostante la terapia di prima linea della malattia metastatica sia consolidata con l'utilizzo di questi farmaci, il trattamento delle linee successive risulta essere tutt'ora controverso. I pazienti con buon Performance Status sono in grado di ricevere multiple linee di trattamento, talvolta esaurendo le opzioni farmacologiche valide e approvate in Italia. In questo setting la pratica clinica richiede talora l'impiego personalizzato di terapie “off-label”. Ne è un esempio l'utilizzo off-label della combinazione Lenvatinib-Everolimus, che rappresenta l'unica terapia non rimborsata raccomandata dalle linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) nel setting di pazienti pretrattati, in quanto valida e sicura alternativa di trattamento per pazienti che hanno avuto progressione di malattia a linee terapeutiche precedenti con TKI e/o con ICI<sup>1</sup>, nonostante non sia ancora approvata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).</p>
<b>Obiettivi del progetto</b>	<p>Il presente studio ha l'obiettivo di descrivere gli outcomes clinici, la tollerabilità e la compliance di terapie off-label somministrate a pazienti affetti da carcinoma renale (RCC) avanzato pretrattati con precedenti linee terapeutiche che abbiano esaurito le opzioni autorizzate e abbiano dunque necessitato di strategie personalizzate. Lo studio descriverà inoltre l'impatto dei suddetti trattamenti sulle condizioni cliniche dei pazienti in questo setting. Gli endpoints esploratori, con obiettivo descrittivo, saranno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• il tasso di risposte obiettive (ORR)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• il tasso di controllo di malattia (DCR)</li> <li>• il beneficio clinico in termini di remissione dei sintomi e deterioramento dello stato clinico (ECOG PS status)</li> <li>• la sopravvivenza libera da progressione (PFS).</li> <li>• la sopravvivenza globale (OS)</li> <li>• la tossicità (eventi avversi).</li> <li>• la compliance dei pazienti (eventuale riduzione di dose/sospensione e/o interruzione del trattamento in quanto non ulteriormente tollerabile dal paziente)</li> </ul>
<b>Criteri di inclusione ed esclusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con diagnosi di RCC in stadio avanzato, pretrattati con almeno una linea terapeutica sistemica precedente in setting avanzato</li> <li>• Trattamento con terapie off – label tra 1 Gennaio 2017 e 31 Dicembre 2021 come seconda linea terapeutica o successiva</li> <li>• Disponibilità di dati clinici</li> <li>• &gt;18 anni di età</li> <li>• Firma del consenso informato (ove disponibile)</li> </ul>
<b>Descrizione del progetto di ricerca</b>	<p>Si tratta di uno studio osservazionale, descrittivo, retrospettivo di coorte multicentrico. Verranno raccolti i dati conservati nelle cartelle cliniche dei pazienti arruolati, in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le caratteristiche demografiche e cliniche, presenza di comorbidità</li> <li>– la diagnosi di neoplasia renale (data della diagnosi – stadio iniziale)</li> <li>– l’eventuale trattamento chirurgico ricevuto per la malattia primaria</li> <li>– classe di rischio secondo i modelli prognostici di Motzer [8] e di Heng [9]</li> <li>– dati di laboratorio (emocromo, esame ematochimico) all’inizio del trattamento</li> <li>– stadiazione strumentale basale e in corso di trattamento (ove disponibile)</li> <li>– eventi avversi durante il trattamento (secondo criteri NCI CTCAE versione 3.0)</li> <li>– numero di cicli di trattamento ricevuti</li> <li>– data e tipologia della progressione dopo trattamento</li> <li>– esito della valutazione strumentale di risposta al trattamento</li> <li>– dati relativi all’ultimo follow-up o di decesso</li> </ul>
<b>Analisi Statistica</b>	<p>Dato l’intento esplorativo dello studio, le caratteristiche cliniche della popolazione in studio verranno riassunte con analisi descrittive in termini di mediana e range interquartile, frequenze assolute e relative per le variabili quantitative e categoriche rispettivamente.</p>

	<p>Per individuare eventuali potenziali correlazioni tra gli outcome clinici dei pazienti ed il tipo di terapia off-label utilizzata, così come con altre variabili raccolte, saranno costruite tavole di contingenza, analizzate poi attraverso il test esatto di Fisher.</p> <p>Le variabili del tipo “tempo ad evento” saranno rappresentate graficamente ed analizzate a scopo descrittivo mediante curve di Kaplan-Meier.</p> <p>Altri risultati con rilevanza clinica verranno descritti mediante rappresentazione grafica.</p>
<b>Bibliografia</b>	<p>Hamieh L, Beck RL, Le VH, Hsieh JJ. The Efficacy of Lenvatinib Plus Everolimus in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Exhibiting Primary Resistance to Front-Line Targeted Therapy or Immunotherapy. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i>. 2020;18(4):252-257.e2. doi:10.1016/j.clgc.2020.03.003</p> <p>Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. <i>New England Journal of Medicine</i>. 2021;384(14):1289-1300. doi:10.1056/nejmoa2035716</p> <p>Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2015;16(15):1473-1482. doi:10.1016/S1470-2045(15)002909</p> <p>Molina AM, Hutson TE, Larkin J, et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i>. 2014;73(1):181-189. doi:10.1007/s00280-013-2339-y</p>