

SINOSI

Studio osservazionale Protocollo CA209-1409

Titolo dello Studio: FINN (First-line Ipilimumab + Nivolumab in NSCLC)

Studio Nazionale, Prospettico, Osservazionale multicentrico in pazienti in terapia di prima linea con Nivolumab più Ipilimumab per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico.

Dipartimento: Oncologia, Italia

Obiettivi:

Gli anticorpi inibitori del checkpoint immunitario nivolumab e ipilimumab hanno meccanismi d'azione distinti ma complementari. Diversi studi di fase III e IV hanno valutato l'attività e la sicurezza del blocco del doppio inibitore del checkpoint nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato.

Questo studio è stato progettato per raccogliere dati di 'real world' immediatamente dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. L'obiettivo è quello di descrivere gli esiti, le caratteristiche dei pazienti, il profilo di sicurezza e gli schemi del trattamento di prima linea con nivolumab più ipilimumab in pazienti con NSCLC allo stadio IV o ricorrente, istologicamente o citologicamente confermato, senza alterazioni note di EGFR o ALK, nella pratica clinica quotidiana in Italia per un periodo di follow-up di 5 anni.

- Obiettivi primari:

Stimare la sopravvivenza globale (OS) in un periodo di follow-up di 5 anni, nei pazienti adulti con NSCLC allo stadio IV o ricorrente che iniziano nivolumab più ipilimumab per la prima volta secondo la pratica clinica italiana.

- Obiettivi secondari:

Stimare la OS in base agli altri sottogruppi di interesse;

Stimare gli endpoint intermedi, tra cui la sopravvivenza libera da progressione (PFS); i tassi di risposta (tasso di risposta globale [ORR = Risposta Completa + Risposta Parziale], miglior tasso di risposta globale [BORR] e miglior risposta globale [BOR]) nel complesso e in base ai tipi istologici, ad altri sottogruppi di interesse e alle caratteristiche del trattamento;

Stimare la durata del trattamento nel complesso e in base ai tipi istologici e agli altri sottogruppi di interesse;

Descrivere le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti in generale, in base ai tipi istologici, agli altri sottogruppi di interesse e alle caratteristiche del trattamento;

Descrivere la gestione dei pazienti, gli schemi di trattamento e le variazioni degli schemi di trattamento in un periodo di 5 anni (dosaggio, regime, indicazione, razionali di trattamento e gestione degli eventi avversi [AEs] correlati al trattamento, terapie precedenti e successive).

Descrivere la frequenza, la gravità e la gestione delle seguenti tipologie di AE per stimare la tossicità: AE selezionati (polmonite immuno-correlata, colite, epatite, nefrite/disfunzione renale, endocrinopatie e rash), AE immuno-correlati, AE correlati al trattamento, AE fatali.

Descrivere i risultati derivanti da specifici questionari somministrati ai pazienti assieme alla qualità di vita correlata alla salute.

- Obiettivi esplorativi:

Valutare l'associazione tra la gestione dei selezionati AE, degli AE immuno-correlati e degli AE correlati al trattamento con l'OST.

Esaminare l'associazione tra l'interruzione o la sospensione delle somministrazioni di nivolumab più ipilimumab e le successive decisioni sul trattamento (descrivere la gestione dei pazienti e gli schemi di trattamento, la variazione degli schemi di trattamento, il regime, l'indicazione e i razionali di trattamento).

Valutare l'influenza delle caratteristiche demografiche e della malattia sull'incidenza degli AE correlate al trattamento nei pazienti trattati con nivolumab più ipilimumab.

Disegno di studio:

Studio prospettico, multicentrico, osservazionale, nazionale, con raccolta di dati primari.

Popolazione di studio: È previsto l'arruolamento di 400 pazienti in 50 Centri italiani a partire dalla decisione del medico (presa indipendentemente dalla partecipazione del paziente allo studio) di iniziare la terapia di prima linea per il trattamento del NSCLC come da indicazioni terapeutiche stabilite in Italia e in accordo al riassunto delle caratteristiche del prodotto (nivolumab in combinazione con ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore non esprima mutazioni di EGFR o traslocazioni di ALK).

La fase di arruolamento prevista è di circa 24 mesi, la fase di follow-up è di 60 mesi dal giorno di inizio del trattamento con nivolumab più ipilimumab (D0).

Criteri di Inclusione:

- Diagnosi di NSCLC allo stadio IV o recidivante (confermato istologicamente o citologicamente), senza alterazioni note di EGFR o ALK (come da indicazioni previste in Unione Europea);
- Decisione di iniziare la terapia di prima linea con nivolumab più ipilimumab per il trattamento del NSCLC, presa indipendentemente dalla partecipazione del paziente allo studio e come da indicazioni terapeutiche stabilite in Italia;
- Pazienti di età ≥ 18 al momento della decisione di iniziare il trattamento;
- Pazienti che abbiano fornito il consenso informato scritto a partecipare allo studio.

Exclusion Criteria:

- Diagnosi primaria corrente di un tumore diverso dal NSCLC che richiede un trattamento sistemico o di altro tipo;
- Pazienti con alterazioni note di EGFR o ALK;
- Precedente trattamento con nivolumab e/o ipilimumab;
- Pazienti già inclusi in uno studio clinico interventistico per il trattamento del NSCLC avanzato o ricorrente (ad eccezione dei pazienti che hanno terminato la loro partecipazione ad uno studio interventistico, che non ricevono più il farmaco e che sono seguiti solo per la OS).

Metodi di raccolta dati:

Le visite di valutazione saranno eseguite secondo la pratica clinica locale. La raccolta dei dati avverrà alla D0 e approssimativamente alla settimana 6, ai mesi 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 (5 anni dopo l'inizio del trattamento con nivolumab e ipilimumab). Nessuna visita o esame è resa obbligatoria dal protocollo.

La raccolta dati nei punti temporali prestabiliti avverrà solo se il paziente avrà effettuato una visita presso l'ospedale. Gli sperimentatori o il personale di ricerca qualificato devono raccogliere i dati della visita più vicina ai punti temporali indicati ed inserirli nella scheda di raccolta dati elettronica (eCRF).

I pazienti devono compilare la versione cartacea o elettronica del questionario europeo sulla qualità della vita (EQ-5D) e del questionario di valutazione dei sintomi del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC-SAQ). I questionari EQ-5D e NSCLC-SAQ possono essere compilati attraverso il sistema elettronico 'Patient-Reported Outcomes' (ePRO), disponibile on line, utilizzando i propri smartphone o tablet. L'uso del sistema ePRO rispetta tutti i requisiti previsti dal Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) e sarà indicato nel consenso informato così come descritto nel foglio informativo del paziente.

Gli eventi avversi saranno raccolti dalla data di firma del consenso informato da parte del paziente e dovranno essere segnalati dallo Sperimentatore a BMS. Gli sperimentatori devono esaminare le risposte fornite dai pazienti alle domande sulla valutazione degli aspetti di sicurezza previste nell'eCRF o nei questionari, a seconda dei casi, per determinare se la segnalazione degli eventi avversi è giustificata.

Analisi dei dati:

Tutte le analisi saranno di natura descrittiva. Non verranno testate ipotesi formali. I dati continui saranno riassunti mediante statistiche descrittive (n, mancanti, media, deviazione standard, minimo, mediana, intervallo interquartile, massimo). Le variabili categoriche saranno riassunte mediante calcoli e frequenze relative (%) e intervallo di confidenza al 95% (CI). Le percentuali per le variabili categoriali si basano su tutti i valori non mancanti (=100%).

La OS mediana fino a 5 anni (obiettivo primario) sarà stimata insieme all'IC bilaterale al 95% utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Per quanto riguarda gli obiettivi secondari, verrà effettuata un'analisi univariata dell'endpoint time-to-event OS utilizzando il metodo Kaplan-Meier per tipo di istologia e per i sottogruppi di interesse. I rapporti di rischio e i corrispondenti IC al 95% saranno stimati utilizzando il modello di rischio proporzionale per esplorare l'associazione dei sottogruppi di interesse con la OS.

Verranno valutate la frequenza, la gravità e la gestione degli AE per stimare la tossicità.

Per quanto riguarda gli obiettivi esplorativi, la potenziale associazione tra la gestione degli AE e la OS sarà analizzata utilizzando la regressione di Cox variabile nel tempo (test di Mantel-Byar). La potenziale associazione dell'interruzione o della sospensione di nivolumab più ipilimumab con i successivi schemi di trattamento e le caratteristiche demografiche e di malattia, con l'incidenza degli AE correlati al trattamento, sarà esplorata utilizzando statistiche descrittive di sintesi e analisi di Kaplan-Meier.

Campione/Potenza: Per l'endpoint primario dello studio (OS in un periodo di follow-up di 5 anni), la dimensione del campione prevista è di 400 pazienti in 50 centri. Questa dimensione del campione garantisce l'analisi di piccole sottopopolazioni. Ulteriori dettagli saranno forniti nel piano di analisi statistica dello studio.

Limitazioni/Punti di forza:

Gli studi non interventistici (NIS) integrano gli studi clinici che comprendono un insieme rigorosamente definito di pazienti, di solito più giovani e più in forma rispetto alla pratica clinica quotidiana con un insieme definito di farmaci. È la prima volta che la sopravvivenza globale e la sicurezza di una terapia di prima linea con nivolumab e ipilimumab per pazienti con NSCLC avanzato vengono studiate nella pratica clinica quotidiana in Italia.

I limiti del NIS sono i bias di selezione e di attrizione. Gli sperimentatori saranno formati sull'arruolamento dei pazienti e si condurrà lo studio su un gruppo rappresentativo di centri. Inoltre, lo studio valuterà se la percentuale di pazienti persi al follow-up è trascurabile o meno. L'uso di una eCRF ridurrà il rischio di dati mancanti e garantirà che i dati vengano raccolti in modo sistematico e verificabile. Il rischio di un arruolamento insufficiente sarà monitorato attraverso una costante supervisione dell'inserimento dei pazienti. In particolare, la misurazione della progressione della malattia potrà essere soggetta a bias, poiché la frequenza delle valutazioni radiologiche può essere eterogenea tra i vari centri, inoltre, non tutti i medici utilizzano i criteri RECIST.