SINOSSI DEL PROTOCOLLO

Acalabrutinib Real world Italian obSErvational study - ARISE D8221R00002

ITALIAN MULTICENTRIC OBSERVATIONAL SECONDARY DATA COLLECTION STUDY OF ACALABRUTINIB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO OSSERVAZIONALE DI RACCOLTA DATI SECONDARI SULL'USO DI ACALABRUTINIB NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Background/Razionale:

La leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma più comune di leucemia negli adulti nel mondo occidentale, con un'incidenza annuale in Italia di circa 5 casi ogni 100.000 abitanti.
Acalabrutinib (Calquence™), un inibitore selettivo della Bruton tirosin-chinasi (BTK) di seconda generazione sviluppato da AstraZeneca, è stato valutato per il trattamento della LLC in tre studi clinici di fase III: ELEVATE-TN (LLC naïve al trattamento), ASCEND e ELEVATE R/R (LLC recidiva/refrattaria). Questi studi clinici randomizzati hanno stabilito l'efficacia e la sicurezza di acalabrutinib in pazienti affetti da LLC. Sulla base di questi dati, Calquence™ ha ricevuto l'approvazione di EMA nel novembre 2020 per il trattamento della LLC in pazienti adulti e ha ottenuto il rimborso AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) come monoterapia nel dicembre 2021. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati per valutare l'uso di acalabrutinib nelle condizioni di real-life successive all'autorizzazione all'immissione in commercio.
L'obiettivo principale dello studio ARISE è quello di valutare il Time to Treatment Discontinuation (TTD) e le cause dell'interruzione definitiva del trattamento con acalabrutinib in un contesto reale di pazienti con LLC. Questo studio fornirà i primi real-world data sull'uso di acalabrutinib nel trattamento della LLC in Italia.

Obiettivi e Ipotesi:

Obiettivo primario: Descrivere nella pratica clinica il Time to Treatment Discontinuation di acalabrutinib in pazienti con LLC.

Obiettivi secondari: 1) Descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con LLC trattati con acalabrutinib, per linea di trattamento e potenziali associazioni con l'interruzione definitiva di acalabrutinib.
2) Descrivere i pattern di trattamento con acalabrutinib focalizzando i dosaggi e le relative variazioni, le interruzioni temporanee o permanenti del trattamento e le relative cause, sia complessivamente che per linea di trattamento.

Obiettivi esplorativi: 1) Misurare l'efficacia del trattamento con acalabrutinib nei pazienti con LLC in termini di:

- Progression-free Survival (PFS)
- Overall Survival (OS),
- Overall Response Rate (ORR – categorizzazione secondo iwCLL)
- Time To Next Treatment (TTNT).

2) Valutare l'efficacia dei trattamenti per la LLC successivi all'interruzione permanente di acalabrutinib in termini di Progression-free Survival 2 (PFS2, OS e ORR per trattamento e relative cause di interruzione.

3) Stimare l'utilizzo di risorse sanitarie da parte dei pazienti con LLC, in termini di ricoveri e visite (follow up di routine, visite ambulatoriali e visite di emergenza).

Metodi:

Disegno dello studio: ARISE è uno studio italiano non interventistico/osservazionale, multicentrico, longitudinale di utilizzo di dati secondari, basato su una coorte retrospettiva di pazienti con LLC, che hanno iniziato il trattamento con acalabrutinib tra il 1° maggio 2021 e il 30 aprile 2022 (*index date*), indipendentemente dallo stato del trattamento al momento dell'inclusione. Ogni paziente sarà seguito fino a 5 anni dall'index date dell'ultimo paziente arruolato (quindi per un massimo di 72 mesi). Sono previsti cinque momenti di acquisizione dei dati per consentire agli sperimentatori di procedere all'estrazione dei dati secondari dalle cartelle cliniche dei pazienti e al loro inserimento nella Scheda Raccolta Dati elettronica (eCRF).

Fonti dei dati: I documenti sorgente (cartacei o elettronici) sono quei documenti in cui i dati del paziente vengono registrati e documentati per la prima volta nell'ambito del percorso di cura del paziente (ad esempio, le cartelle cliniche del paziente, i moduli di dispensazione farmaci della farmacia). Una eCRF standardizzata e validata sarà sviluppata per acquisire i dati estratti dai documenti sorgente presso ogni centro partecipante.

Popolazione dello studio: Tutti i pazienti adulti consecutivi affetti da LLC che hanno iniziato il trattamento con acalabrutinib, ai sensi del dlg 219/2006 art.125, nel periodo compreso tra il 1° maggio 2021 e il 30 aprile 2022.

Esposizioni: Non applicabile

Outcome(s): L'outcome primario è il TTD di acalabrutinib (definito come tempo in giorni dalla data di inizio del trattamento con acalabrutinib alla sua data di fine).

Gli outcomes secondari comprendono: tempo dalla diagnosi all'inizio del trattamento con acalabrutinib, immunofenotipo, stadio clinico della LLC (Binet), profilo FISH, cariotipo, mutazioni, trattamenti della LLC precedenti ad acalabrutinib, caratteristiche socio-demografiche al basale, anamnesi, terapie concomitanti, profilassi e trattamenti per Covid-19, sintomi costituzionali, stato clinico del paziente, ECG/TTE, emocromo completo con conta differenziale, biochimica clinica, sierologia (HIV ed epatiti), emolisi attiva, TTD di acalabrutinib ,

trattamento con acalabrutinib (dosaggio, relative variazioni, interruzione temporanea/permanente, cause).

Gli outcome esplorativi comprendono: Time to Progression, Time to Death, stato della LLC (categorizzato secondo iwCLL), Time To Next Treatment, Time to Progression on next line Treatment, cause di fine trattamento delle terapie specifiche per LLC successive ad acalabrutinib, visite e ospedalizzazioni dovute a LLC o sospetti ADR durante il trattamento con acalabrutinib.

Stime di dimensione campionaria:

Lo studio è di natura descrittiva, pertanto ogni eventuale test sarà di natura esplorativa. La stima della dimensione del campione si basa sulla capacità di fornire una precisione sufficiente nelle stime puntuali per le misure di esito di interesse, in questo caso il TTD.

Con una dimensione del campione di 190 pazienti e un TTD di 22 mesi (best scenario), l'intervallo di confidenza mostrerà una precisione di 4.6 mesi. Con una dimensione del campione di 150 pazienti e un TTD di 40 mesi (worst scenario), l'intervallo di confidenza mostrerà una precisione di 9.5 mesi, che può essere considerata adeguata per questo studio.

Analisi statistica:

Un piano dettagliato di analisi statistica (SAP) sarà sviluppato e approvato prima del database lock finale.

Obiettivo primario: Il TTD di acalabrutinib sarà valutato utilizzando lo stimatore di Kaplan-Meier. Le curve di Kaplan-Meire saranno presentate includendo time-to-event mediano, il primo e il terzo quartile e gli intervalli di confidenza al 95%. L'analisi sarà effettuata sia considerando l'intero campione che per linea di trattamento.

Obiettivi secondari: 1) Tutte le variabili relative ai dati demografici e alle caratteristiche cliniche dei pazienti con LLC saranno analizzate in modo descrittivo con metodi statistici appropriati in base al tipo di variabile e alla distribuzione, per ogni linea di trattamento separatamente. Le variabili continue saranno riassunte tramite le seguenti statistiche descrittive: numero di casi, numero di dati mancanti, media (insieme all'intervallo di confidenza al 95%, se appropriato), deviazione standard, mediana, minimo e massimo. I dati categorici, compresi quelli calcolati dalla discretizzazione delle variabili continue, saranno riassunti tramite conteggio dei pazienti e percentuali (insieme all'intervallo di confidenza al 95%, se appropriato). L'analisi delle caratteristiche dei pazienti al basale che mostrano una qualche associazione con l'interruzione definitiva di acalabrutinib nei pazienti con LLC sarà effettuata mediante modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali. Gli hazard ratio saranno presentati e discussi con i relativi intervalli di confidenza e l'interpretazione dei risultati sarà solo descrittiva in linea con la natura dello studio. 2) I pattern di trattamento con acalabrutinib nei pazienti con LLC saranno analizzati come descritto per l'obiettivo secondario n.1 (cioè attraverso metodi statistici appropriati in base al tipo di variabile

e alla distribuzione, complessivamente e per ogni linea di trattamento separatamente).

Obiettivi esplorativi: L'efficacia del trattamento con acalabrutinib in termini di Progression-free Survival, Overall Survival (OS), Time to Next Treatment saranno valutati utilizzando lo stimatore di Kaplan-Meier. i tempi mediani di progressione e di sopravvivenza e il primo e terzo quartile saranno calcolati con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% e saranno presentate le curve di Kaplan Meier. L'ORR sarà calcolato insieme all'intervallo di confidenza esatto al 95% stimato con il metodo Clopper-Pearson.

Le principali cause di interruzione dei trattamenti somministrati successivamente all'interruzione di acalabrutinib saranno descritte come frequenze assolute e percentuali di pazienti che hanno interrotto il trattamento somministrato dopo la sospensione di acalabrutinib per ciascuna causa.

La stima dell'utilizzo delle risorse sanitarie da parte dei pazienti con LLC in termini di ricoveri e visite sarà effettuata mediante la descrizione del numero medio di visite e ricoveri effettuati per ciascun paziente, insieme alla durata media dei ricoveri.