

Studio di fattibilità per la realizzazione di un Braccio di controllo esterno (ECA) di pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B (LDGCB) recidivante/refrattario in Europa (Francia, Germania, Italia e Regno Unito)

SINOSI

Informazioni generali

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (LDGCB) è il sottotipo più comune di linfoma non-Hodgkin (LNH), rappresentante circa il 30-40% di tutti i casi di LNH [1]. Nonostante i significativi progressi terapeutici compiuti negli ultimi anni, una percentuale importante di pazienti continua a sperimentare una progressione della malattia. Circa il 50-60% dei pazienti ottiene una remissione duratura a cinque anni, ma il 10-15% è refrattario al trattamento iniziale e un ulteriore 20-30% subisce una recidiva dopo trattamento con risposta completa. Sebbene la maggior parte dei pazienti risponda al trattamento iniziale, molti presentano una progressione della malattia con un progressivo accorciamento degli intervalli senza trattamento. Nuove opzioni terapeutiche sono quindi fondamentali per questi pazienti.

I pazienti con LDGCB recidivante o refrattario (R/R) hanno una prognosi particolarmente sfavorevole. Quelli che recidivano entro 12 mesi dalla diagnosi iniziale hanno un tasso di sopravvivenza globale (SG) a 4 anni di solo il 47%, mentre i pazienti che presentano una risposta transitoria o insufficiente al trattamento iniziale presentano un tasso di SG pari solo al 13% [1].

I dati del mondo reale sulla gestione terapeutica a partire dalla terza linea di trattamento (3L+) sono finora stati limitati per questa popolazione. Per colmare queste lacune, prevediamo di condurre uno studio retrospettivo multicentrico di chart review, basato sulla valutazione delle informazioni tratte dalle cartelle cliniche in diversi Paesi europei, al fine di sviluppare un braccio di controllo esterno sintetico generato da dati real-world per una coorte di pazienti affetti da LDGCB in 3L+.

[1] Christopher R. Flowers Oreofe O. Odejide, Controversies in Aggressive NHL December 9, 2022, Sequencing therapy in relapsed DLBCL, Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2022) 2022 (1): 146–154. DOI: [10.1182/hematology.2022000332](https://doi.org/10.1182/hematology.2022000332)

Obiettivo	Sebbene i pazienti con LDGCB recidivante o refrattario a partire dalla terza linea di trattamento (3L+) rappresentino una sfida clinica rilevante, i dati solidi riguardanti l'epidemiologia, le caratteristiche dei pazienti, gli standard di cura, la gestione clinica e gli esiti terapeutici rimangono limitati in Europa – in particolare per la popolazione target degli studi clinici sulle nuove generazioni di terapie basate sull'impegno dei linfociti T. Questa carenza di informazioni rende più complessa sia la preparazione dei dossier di rimborso sia il dialogo scientifico con le autorità regolatorie e con gli enti responsabili della valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA). Il presente studio persegue due obiettivi complementari. Da un lato, un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche condotta in diversi paesi europei consentirà di descrivere le caratteristiche reali dei pazienti, i percorsi terapeutici e gli esiti clinici nella gestione del LDGCB 3L+ nella pratica quotidiana. Dall'altro, i dati raccolti saranno utilizzati per costruire un braccio di controllo esterno sintetico basato su dati <i>real-world</i>, destinato a supportare una sperimentazione clinica che valuta nuove opzioni terapeutiche in questa indicazione.
Dimensione del campione	L'obiettivo è raccogliere i dati previsti dal protocollo su un totale di 350 pazienti che soddisfino i criteri di inclusione ed esclusione dello studio, nei diversi paesi coinvolti.
Metodologia	Lo studio sarà articolato in due fasi distinte. La prima fase prevede una valutazione di fattibilità condotta tramite un questionario strutturato, con l'obiettivo di identificare i centri idonei, valutare la disponibilità dei dati e verificare l'esistenza di una popolazione target sufficiente che soddisfi i criteri di inclusione. La seconda fase consiste nell'estrazione retrospettiva e nella compilazione dei dati clinici rilevanti tratti dalle cartelle cliniche dei pazienti appartenenti alla popolazione target definita. La raccolta dei dati segue un approccio longitudinale: i percorsi terapeutici dei pazienti vengono documentati retrospettivamente dal momento della diagnosi iniziale. Il processo di acquisizione dei dati non prevede protocolli terapeutici, procedure diagnostiche o interventistiche né programmi di visite. La documentazione dei dati sarà effettuata mediante una scheda di raccolta dati elettronica (eCRF) integrata in un sistema di acquisizione di dati in formato elettronico (EDC) messo a disposizione dei centri partecipanti. La struttura del trattamento all'interno dell'eCRF si basa su linee terapeutiche definite. L'assegnazione delle misure terapeutiche alle diverse linee di trattamento seguirà le raccomandazioni vigenti relative alla definizione delle linee terapeutiche nel LDGCB, come riportato in un documento specifico fornito ai medici partecipanti.

	Le seguenti informazioni vengono raccolte al momento della diagnosi iniziale e, successivamente, a ogni nuova decisione terapeutica nel corso del periodo di studio: • Caratteristiche del paziente • Caratteristiche della malattia (ad es. stadiazione, punteggi prognostici) • Informazioni relative al trattamento (ad es. terapie sistemiche, terapie cellulari, linea di trattamento, ecc.) • Dati diagnostici (ad es. imaging, esami di laboratorio) • Esiti del trattamento (ad es. risposta parziale, risposta completa, malattia stabile, progressione) • Anamnesi medica concomitante (ad es. comorbidità, altre neoplasie)
Fase 1: valutazione di fattibilità	La valutazione di fattibilità raccoglierà dati aggregati sui pazienti affetti da LDGCB che abbiano ricevuto la terza linea di trattamento o una linea successiva (3L+) tra il 2023 e il 2024, consentendo di valutare la disponibilità dei dati di follow-up per questi pazienti fino al 31 dicembre 2025. Esso ha l'obiettivo di: • stimare il numero di pazienti potenzialmente eleggibili in ciascun Paese • raccogliere informazioni sulle pratiche di gestione clinica e sugli schemi terapeutici • valutare se il centro è in grado di accedere alle cartelle cliniche dei pazienti eleggibili ed estrarne i dati necessari • determinare l'interesse e la potenziale partecipazione dei centri • stimare la dimensione complessiva del campione e gli obiettivi per Paese per lo studio con braccio di controllo esterno
Fase 2: <i>chart review</i> retrospettiva longitudinale	<u>Criteri di inclusione</u> • Diagnosi confermata di LDGCB • Età ≥18 anni al momento della diagnosi di LDGCB • Pazienti affetti da LDGCB con almeno due linee precedenti di terapia sistemica. La linea di trattamento successiva (3L+) costituisce la linea di riferimento. • Pazienti affetti da LDGCB con almeno due linee precedenti di terapia sistemica e aver iniziato una terza linea o successiva (3L+) nel periodo dello studio (01/01/2023–31/12/2024). Questa linea di trattamento (3L+) costituisce la linea di riferimento. • Performance status ECOG compreso tra 0 e 2 al momento dell'inizio della terapia della linea di riferimento.

	<u>Criteri di esclusione</u> Sono esclusi i pazienti che presentano: • un interessamento attivo del SNC da parte di un LNH-B • un coinvolgimento primario del solo SNC da parte della neoplasia maligna in seguito alla diagnosi di LDGCB • un coinvolgimento secondario del SNC • leucemia linfatica cronica (LLC), linfoma di Burkitt o trasformazione di Richter Sono inoltre esclusi i pazienti che hanno: • partecipato a uno studio clinico durante la linea di riferimento • ricevuto: - un <i>T-cell engager</i> nelle 8 settimane precedenti la linea di riferimento - una terapia con cellule CAR-T nei 6 mesi precedenti - un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) nelle 12 settimane precedenti la linea di riferimento Questi criteri potranno essere aggiornati in base ai risultati della valutazione di fattibilità.		
Periodo di raccolta dei dati	1ª fase: da aprile a maggio 2026 2ª fase: da luglio a ottobre 2026		
Periodo dello studio	Periodo di riferimento	Periodo di inclusione	Periodo di monitoraggio
	Il periodo totale tra la prima diagnosi e la data indice ¹	1º gennaio 2023 – 31 dicembre 2024	Fino al 31 dicembre 2025

¹La data indice è definita come la data di inizio del trattamento della linea di riferimento.