

Evangelista A<sup>1</sup>, Tavarozzi R<sup>2</sup>, Ciccone G<sup>1</sup>, Cortelazzo S<sup>3</sup>, Ladetto M<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SSD Epidemiologia Clinica e Valutativa, Città della Salute della Scienza di Torino e CPO Piemonte

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale dell'Università del Piemonte Orientale

<sup>3</sup> Divisione di Ematologia e BMT, Ospedale Generale di Bolzano

## INTRODUZIONE

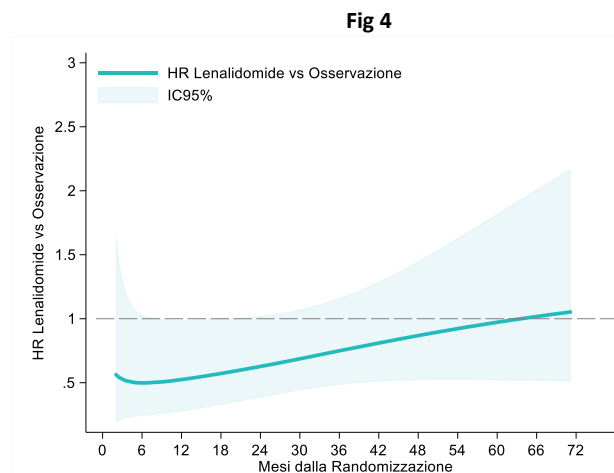
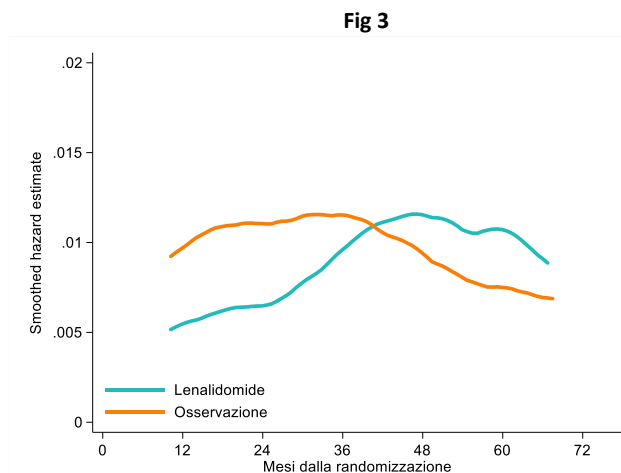
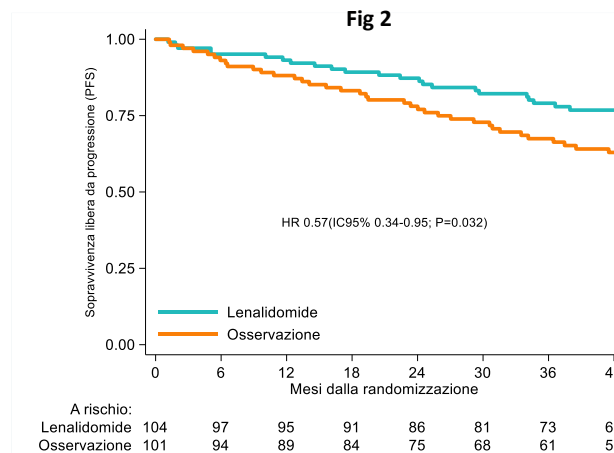
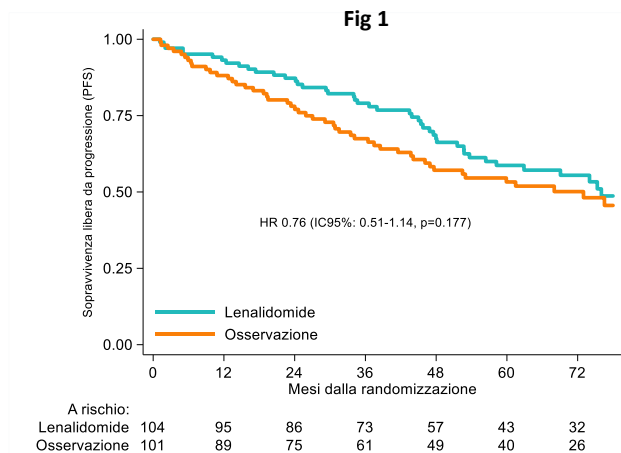
L'analisi comparativa degli esiti tempo all'evento con il modello di Cox presuppone l'assunto di **proporzionalità dei rischi**. Tuttavia, questo assunto può essere non rispettato in **follow-up di medio-lungo periodo**. Diventa quindi importante utilizzare metodi statistici adatti a superare questi limiti e garantire una valutazione affidabile degli effetti delle terapie in studio.

## OBIETTIVI

Confrontare due metodi statistici per analizzare un **effetto tempo-dipendente** del mantenimento con Lenalidomide (LEN) rispetto a pazienti in sola osservazione (OBS) nel follow-up di lungo periodo in pazienti con linfoma mantellare avanzato (MCL) inclusi nello studio randomizzato e controllato (RCT) FIL-MCL0208.

## METODI

Il RCT FIL-MCL0208 confronta di termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) il mantenimento con LEN per 24 mesi rispetto a OBS in pazienti MCL dopo risposta a terapia di induzione e consolidamento con trapianto autologo. Abbiamo adottato due metodologie per valutare la variazione nell'effetto di LEN su PFS: un **modello di Cox con covariata tempo-dipendente** per definire l'effetto di LEN a 42 mesi dalla randomizzazione, e il **modello parametrico di Royston-Parmar (2002)** per modellare gli hazard di PFS nei due bracci in funzione del tempo trascorso dalla randomizzazione.



## RISULTATI

Tra il 2010 e il 2015, 205 pazienti sono stati randomizzati nei due bracci (104 LEN, 101 OBS) e seguiti con un **follow-up mediano di 73 mesi**. La PFS a 72 mesi è risultata pari al 55% (IC95%: 44-65) e al 50% (IC95%: 39-60) rispettivamente nei bracci LEN e OBS con un HR di 0.76 (IC95%: 0.51-1.14, p=0.177) (**Fig 1**). Usando le covariate tempo-dipendenti per modellare il confronto, la LEN ha mostrato rispetto a OBS **un vantaggio nella PFS fino a 42 mesi** (HR 0.57, IC95% 0.34-0.95; P=0.032) (**Fig 2**). Dopo 42 mesi si è osservata una riduzione di questo beneficio (HR 1.21, IC95% 0.63-2.32; P= 0.565).

L'hazard mensile di PFS per la LEN nei primi 24 mesi (periodo di somministrazione di LEN) è **variato** dallo 0.5% al 0.7%. Successivamente, l'hazard è aumentato dal 0.7% al 0.95% tra il 24° e il 36° mese, per poi allinearsi a quello di OBS, che è circa l'1% dal 36° al 60° mese (**Fig. 3**). Questi risultati sono supportati dal **modello parametrico flessibile** che indica un HR significativamente diverso da 1 **solo nei primi 24 mesi post-randomizzazione** (**Fig 4**).

## CONCLUSIONI

L'analisi condotta mediante due approcci diversi per affrontare il problema dei rischi non proporzionali in un **follow-up prolungato** ha prodotto risultati concordanti, evidenziando un **beneficio precoce** in termini di PFS del mantenimento con LEN che non è stato tuttavia confermato nel lungo periodo una volta interrotto il mantenimento.

## CONTATTI

andrea.evangelista@cpo.it