

Dalle linee guida alla qualità di vita e alle cure palliative precoci e simultanee:

come la storia delle leucemie mieloidi acute sta cambiando



Roma, 2 febbraio 2024 – Starhotels Metropole

Le Linee Guida SIE sulle leucemie mieloidi acute

Dr. Jacopo Olivieri

Clinica Ematologica
Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi"
Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

Le LG come strumento per migliorare la pratica clinica

«Doing the right things»

- Le linee guida di pratica clinica sono affermazioni che includono raccomandazioni intese ad aiutare le decisioni cliniche e ad ottimizzare l'assistenza dei pazienti, che sono informate da revisioni sistematiche dell'evidenza e da valutazioni dei benefici e dei rischi di alternative terapeutiche

→ Sono uno strumento fondamentale nel processo di «Quality Improvement»

Tutte le linee guida migliorano la qualità dell'assistenza?

- No, le linee guida possono essere anche dannose
- Quali linee guida sono affidabili e utili per migliorare la pratica clinica?

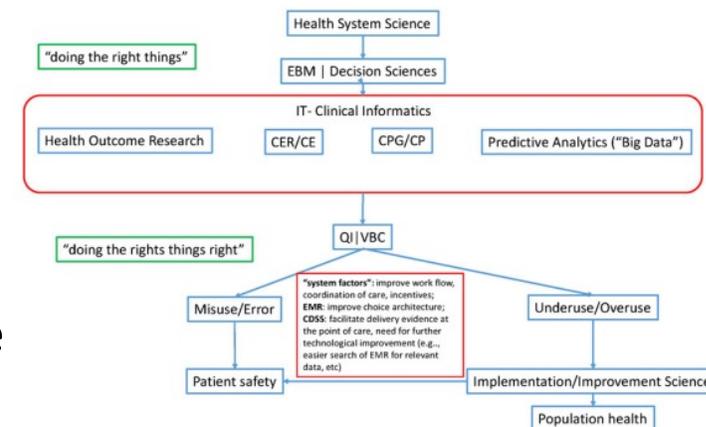
- Le linee guida prodotte secondo elevati standard qualitativi

«Doing the right things right»

- Disseminazione, implementazione e monitoraggio

A unifying framework for improving health care

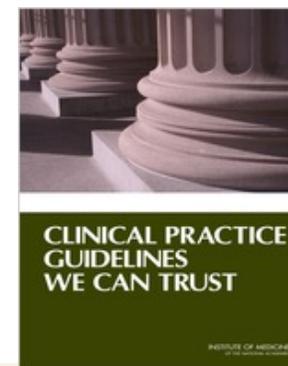
Benjamin Djulbegovic MD, PhD, Professor^{1,2} | Charles L. Bennett MD, PhD, Professor³ | Gordon Guyatt MD, MS, Professor⁴



Clinical guidelines

Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines

Steven H Woolf, Richard Grol, Allen Hutchinson, Martin Eccles, Jeremy Grimshaw



DECIDE

GRADE



Legge Bianco-Gelli, 8 marzo 2017, n. 24 e istituzione SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida)

- ✓ **Istituzione «SNLG» unico punto di accesso di LG per operatori del SSN**
 - ✓ **Valore medico-legale attribuito alle LG**
 - ✓ **Definizione standard qualitativi e metodologici a carico ISS**
 - ✓ **Oltre 450 società scientifiche con istanza di iscrizione nell'elenco del Ministero della Salute**
 - ✓ **Ruolo centrale del CNEC nell'ambito della gestione e implementazione delle LG**
- Per effetto di queste norme, è ulteriormente rafforzata la necessità che le LG dell'SNLG siano di altissima qualità metodologica e credibilità, e che vengano utilizzate nel giusto modo.**



Adozione o adattamento di Linee Guida Internazionali al contesto locale: il metodo GRADE-ADOLOPMENT

- Produrre LG è un processo lungo, impegnativo, costoso, che richiede risorse e competenze metodologiche specifiche
- Spesso esistono **numerose LG** internazionali che necessitano poi di essere contestualizzate e localizzate
- Le raccomandazioni di linea guida deve poter essere **applicabili**
- **Prima di fare ex novo una LG è opportuno chiedersi se tra quelle già esistenti non ce ne sia una che possa essere utilizzata e quindi applicata al proprio contesto locale**
- Il GRADE working group ha proposto un **metodo strutturato** per guidare il panel nel **processo decisionale e operativo di produzione di una linea guida locale/nazionale** per **scegliere se utilizzare LG già prodotte, adattarle o produrle ex novo**



ASH guidelines for AML in older adults

Need for a guideline:

- Cattiva prognosi degli «older adults» con LAM
 - «Physician and patient reluctance to initiate therapy»
 - Ampia gamma di opzioni, da nessun trattamento a terapia citotossica intensiva, e di setting di cura
- Aiutare nella discussione con il paziente per un piano di cura personalizzato «carefully weighing patient goals in the context of realistic expectations regarding risks and benefit»

American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

Mikkael A. Sekeres,¹ Gordon Guyatt,² Gregory Abel,³ Shabbir Alibhai,⁴ Jessica K. Altman,⁵ Rena Buckstein,⁶ Hannah Choe,⁷ Pinkal Desai,⁸ Harry Erba,⁹ Christopher S. Hourigan,¹⁰ Thomas W. LeBlanc,⁹ Mark Litzow,¹¹ Janet MacEachern,¹² Laura C. Michaelis,¹³ Sudipto Mukherjee,¹ Kristen O'Dwyer,¹⁴ Ashley Rosko,⁷ Richard Stone,³ Arnav Agarwal,¹⁵ L. E. Colunga-Lozano,^{2,16} Yaping Chang,² QiuKui Hao,^{2,17} and Romina Brignardello-Petersen²

¹Leukemia Program, Taussig Cancer Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ²Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ³Leukemia Division, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ⁴Institute of Medical Sciences, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL; ⁶Odette Cancer Centre, Division of Medical Oncology and Hematology, Department of Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada; ⁷Division of Hematology, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH; ⁸Division of Hematology and Medical Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, NY; ⁹Department of Medicine, School of Medicine, Duke University, Durham, NC; ¹⁰National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; ¹¹Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ¹²Grand River Regional Cancer Centre, Kitchener, ON, Canada; ¹³Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ¹⁴Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Rochester, Rochester, NY; ¹⁵Department of Internal Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁶Health Science Center, Department of Clinical Medicine, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Mexico; and ¹⁷The Center of Gerontology and Geriatrics/National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

→ Linea guida ASH:

- Avvio lavori febbraio 2018
- Pubblicazione maggio 2020
- Panel: 20 membri, di cui 15 «Hematology/Oncology» (1 anche «Transplant»), 2 metodologi, 1 «Geriatric Oncology», 1 «Palliative care», 1 «Patient representative»,
- Methodology team: McMaster University (14 ricercatori)
- Metodologia GRADE
- 6 raccomandazioni



Linee guida SIE LAM > 60 anni (adattamento da LG ASH)

Linee guida SIE

Il Ministero della Salute, nel 2017, ha inserito la Società Italiana di Ematologia nell'Elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie in attuazione dell'articolo 5 della Legge 8 marzo 2017, n. 24 (Legge Gelli) e del Decreto ministeriale 2 agosto 2017 abilitate alla produzione delle linee guida.

La Società Italiana di Ematologia ha perciò costituito al proprio interno una struttura di esperti che hanno il compito di produrre le linee guida delle principali patologie ematologiche, in autonomia oppure in collaborazione con altre Società Scientifiche:

La struttura di SIE prevede

- Comitato Strategico Linee Guida
- Gruppo metodologico esperto nella metodologia GRADE

Per ciascuna linea guida viene poi selezionato

- Coordinatore
- Estensori
- Revisori Esterni

COMITATO STRATEGICO LINEE GUIDA SIE

Paolo Corradini, Milano
Alessandro Levis, Alessandria
Mario Luppi, Modena
Fabrizio Pane, Napoli
Francesco Rodeghiero, Vicenza

GRUPPO METODOLOGICO

Atto Billio, Bolzano
Monia Marchetti, Alessandria
Jacopo Olivieri, Udine



Revisori esterni indipendenti

Nome	Affiliazione
Anna Candoni	Clinica Ematologica, Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi" Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine
Mauro Krampera	Direttore Sezione di Ematologia Dipartimento di Medicina Università degli Studi di Verona Policlinico 'G.B. Rossi' Verona

Panel di esperti

Nome	Affiliazione
Adriano Venditti (Chairman) <i>Ematologo</i>	Direttore UOSD Malattie Mieloproliferative Direttore UOC Trapianto Cellule Staminali Università "Tor Vergata", Roma Azienda Policlinico "Tor Vergata", Roma
Giuseppe Avvisati <i>Ematologo</i>	Direttore UOC di Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
Francesca Bonifazi <i>Ematologo – rappresentante GITMO</i>	Direttore del Programma di Trapianto di Cellule Staminali Direttore del Programma di Terapie Cellulari Avanzate IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Istituto "L. and A. Seràgnoli", Bologna
Roberto Cairoli <i>Ematologo</i>	Direttore S.C. Ematologia Dipartimento Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare Niguarda Cancer Center, Milano
Giuseppe Ferdinando Colloca <i>Ematologo</i>	Oncogeriatric Team Leader Fondazione Policlinico A Gemelli IRCCS Università Cattolica Sacro Cuore, Roma
Antonio Curti <i>Ematologo – rappresentante SIES</i>	Dirigente Medico Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna
Felicetto Ferrara <i>Ematologo</i>	Direttore Divisione di Ematologia con Trapianto di midollo osseo AORN "A. Cardarelli", Napoli
Emanuela Massa <i>Rappresentante dei pazienti</i>	Associazione Italiana contro Leucemie, Linfomi e Mieloma (AIL)
Giuseppe Rossi <i>Ematologo</i>	Direttore SC Ematologia ASST Spedali Civili, Brescia

Team metodologico

Nome	Affiliazione
Atto Billio	Direttore Ematologia e TMO Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Ospedale Centrale S. Maurizio
Jacopo Olivieri	Dirigente medico Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi" Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Collaboratore del Team metodologico: Pietro Lauzzana, Medico in formazione specialistica presso Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi", Università degli studi di Udine

Dalle linee guida alla qualità di vita e alle cure palliative precoci e simultanee:

come la storia delle leucemie mieloidi acute sta cambiando

Roma, 2 febbraio 2024

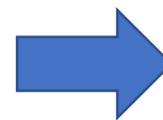
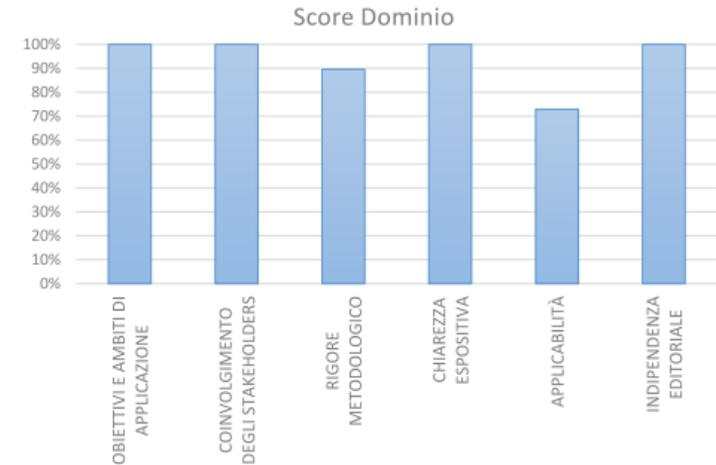
Starhotels Metropole



ADOLOPMENT LG ASH

	Dimensione AGREE II	Valutazione singoli items							Score	
1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE	7	7	7					100%	
2	COINVOLGIMENTO STAKEHOLDERS	7	7	7					100%	
3	RIGORE METODOLOGICO	7	7	7	7	7	7	5	7	90%
4	CHIAREZZA ESPOSITIVA	7	7	7						100%
5	APPLICABILITÀ	7	7	7	1					73%
6	INDIPENDENZA EDITORIALE	7	7							100%

PHASES	TASKS	ASSOCIATED MODULES	TIMELINE
Set Up Phase	PREPARE FOR ADAPTE PROCESS	Preparation	Mar 2021
Adaptation Phase	DEFINE HEALTH QUESTIONS	Scope and Purpose	Apr 2021
	SEARCH AND SCREEN GUIDELINES	Search and Screen	Apr 2021
	ASSESS GUIDELINES	Assessment	Apr 2021
	DECIDE AND SELECT (GRADE-ADOLOPMENT)	Decision and Selection	May 2021 – Apr 2022
	DRAFT GUIDELINE REPORT	Customization	May 2022– Aug 2022
Finalization Phase	EXTERNAL REVIEW	External Review	Sep 2022
	PLAN FOR FUTURE REVIEW AND UPDATE	Aftercare planning	Sep 2022
	PRODUCE FINAL GUIDELINE	Final Production	Sep 2022



Riunione virtuale
30/04/2021 per formazione
metodologica panel,
condivisione dello scopo,
discussione e approvazione
quesiti e outcomes



Selezione dei quesiti

	QUESITO LG ASH	GIUDIZIO PANEL	NOTA
1	Should older adults with newly diagnosed AML who are candidates for antileukemic therapy receive antileukemic therapy instead of best supportive care only?	APPROVATO	Corrisponde a quesito 1 LG SIE (adattato)
2	Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?	APPROVATO	Corrisponde a quesito 2 LG SIE (adattato)
3	Should older adults with newly diagnosed AML who achieve remission after at least 1 cycle of intensive antileukemic therapy receive postremission therapy vs no additional therapy?	APPROVATO	Corrisponde a quesito 3 LG SIE (adattato)
4	Should older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy receive gemtuzumab ozogamicin, low-dose cytarabine, azacitidine, 5-d decitabine, or 10-d decitabine as monotherapy or in combination?	APPROVATO	Corrisponde a quesito 8 LG SIE (adattato)
5	Should older adults with AML who received less-intensive antileukemic therapy and who achieved a response continue therapy indefinitely until progression/toxicity or be given therapy for a finite number of cycles?	APPROVATO	Corrisponde a quesito 9 LG SIE (adattato)
6	Should older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life or hospice care) receive RBC transfusions, platelet transfusions, or both, vs no transfusions?	APPROVATO	Corrisponde a quesito 4 LG SIE (adattato)

Limitato ai candidati a terapia antileucemia intensiva (altrimenti non significativo)

Per i pazienti anziani con nuova diagnosi di LAM candidabili a terapia antileucemica, è preferibile la terapia antileucemica intensiva o la terapia antileucemica a ridotta intensità?

Modificato per ragioni prescrittive: in Italia sono disponibili solo le associazioni Azacitidina/Decitabina + Venetoclax

È preferibile l'uso di agenti ipometilanti in monoterapia o in combinazione con Venetoclax per i pazienti adulti ≥ 60 anni candidabili a terapia antileucemica non intensiva?

Nuovi quesiti

Nei pazienti anziani con nuova diagnosi di LAM a prognosi favorevole e intermedia, senza mutazione FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia il trattamento (induzione e consolidamento) con **Gemtuzumab-ozogamicin**?

Nei pazienti anziani con nuova diagnosi di LAM a prognosi favorevole e intermedia, con mutazione FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia il trattamento (induzione e consolidamento) con **Midostaurina**?

Nei pazienti anziani con nuova diagnosi di LAM terapia-correlata o con antecedente MDS, CMML o con segni di mielodisplasia, considerati eleggibili a chemioterapia intensiva, è preferibile il trattamento in monoterapia con **CPX-351** (induzione e consolidamento) o il trattamento con schema chemioterapico 3+7?



Selezione e votazione degli outcomes

↓ Outcome \ Quesito →

	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza libera da evento (EFS)	Sopravvivenza libera da malattia (DFS)	Remissione completa	Stabilità di malattia	Recidiva	Mortalità	Eventi avversi seri	Emorragie	Infezioni	Indipendenza da trasfusioni	Durata ospedalizzazione	Qualità di vita
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM candidati a terapia antileucemica è preferibile il trattamento antileucemico o la terapia di supporto?	9	8.5	9	7		8.5	9			6	8.5	5.5	9
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni candidati a terapia antileucemica è preferibile la chemioterapia intensiva o una chemioterapia meno intensiva?	9	9	9	9	8.5	8.5	9			6	8.5	5.5	8
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM e non candidabili a trapianto allogenico, in remissione completa dopo il primo ciclo di chemioterapia intensiva, è preferibile una terapia di consolidamento o nessuna ulteriore terapia?	9	8.5	9			8.5	9			6.5			9
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM terapia-correlata o con antecedente MDS, CMML o con segni di mielodisplasia, considerati eleggibili a chemioterapia intensiva, è preferibile il trattamento in monoterapia con CPX-351 (induzione e consolidamento) o il trattamento con schema chemioterapico 3+7?	9	9	9	9		8.5	9			6			9
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con diagnosi di LAM in terapia palliativa è preferibile continuare la terapia trasfusionale di eritrociti e piastrine?	9	3					9			6.5		8.5	9
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi favorevole, senza mutazione FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia il trattamento (induzione e consolidamento) con Gemtuzumab-ozogamicin?	9	9	9	9		8.5	9	6.5	8.5	7		5.5	8
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi intermedia, senza mutazione FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia il trattamento con Gemtuzumab-ozogamicin (induzione e consolidamento)?	9	9	8.5	9		8.5	9	8.5		6	5	6	8
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi sfavorevole (con esclusione delle LAM secondarie), considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile il trattamento in monoterapia o in terapia di combinazione con i seguenti farmaci: azacitidina, decitabina, venetoclax, basse dosi di Ara-C o la chemioterapia intensiva?	9	9	9	7		8.5	9	8.5		6	8.5	5	9
Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi favorevole, con mutazione FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia il trattamento (induzione e consolidamento) con Midostaurina?	9	9	8.5	9		8.5	9	6.5		6	9	6	8



Adozione della raccomandazione: valutazione strutturata delle evidenze e votazione

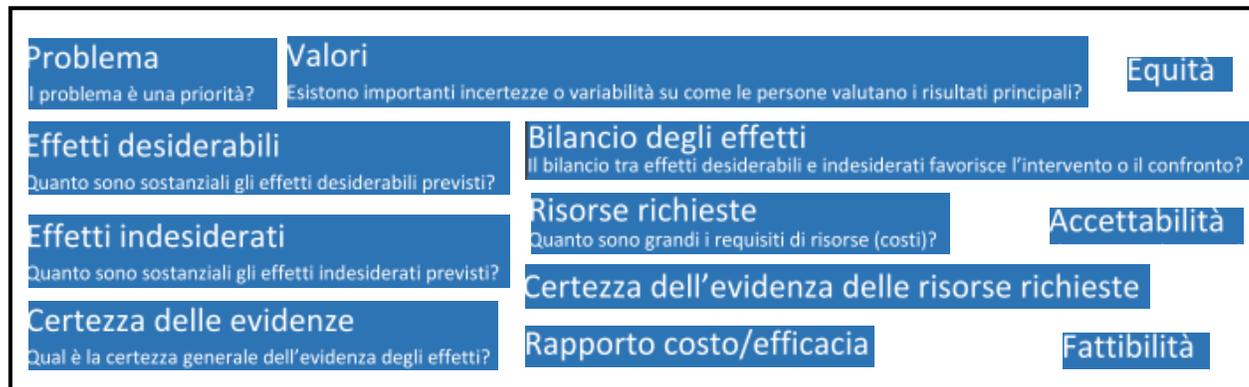
Evidence Profile

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Gemtuzumab Orogemina in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		
Sopravvivenza globale (follow up: mediana 20 mesi; valutato con: probabilità di sopravvivenza a 24 mesi)												
1*	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	non importante ^a	serio ^a	nessuno	139 partecipanti	139 partecipanti	HR 0.69 (0.49 a 0.98) (morte)	130 più per 1.000 (da 7 più a 234 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	41.9%	130 più per 1.000 (da 7 più a 234 più)			
Sopravvivenza libera da evento (follow up: mediana 20 mesi; valutato con: assenza di eventi a 24 mesi)												
1*	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	non importante ^a	non importante	nessuno	139 partecipanti	139 partecipanti	HR 0.58 (0.43 a 0.78) (allungamento del trattamento, ricaduta, morte)	188 più per 1.000 (da 81 più a 297 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	17.1%	188 più per 1.000 (da 81 più a 297 più)			
Sopravvivenza libera da ricaduta (follow up: mediana 20 mesi; valutato con: assenza di ricaduta a 24 mesi)												
1*	studi randomizzati	non importante	non importante ^a	non importante ^a	non importante	nessuno	113 partecipanti	104 partecipanti	HR 0.52 (0.36 a 0.75) (ricaduta)	236 più per 1.000 (da 102 più a 369 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Moderato risparmio	Elevato risparmio	Variabile	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE RICHIESTE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

Evidence to Decision Framework



TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, il panel raccomanda di proseguire indefinitamente il trattamento fino a progressione o tossicità piuttosto che sospenderlo dopo un numero definito di cicli (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).



Indicazioni di buona pratica clinica

- La produzione di raccomandazioni con metodo GRADE è molto dispendiosa in termini di tempo e risorse umane
 - Le raccomandazioni sviluppate con metodo GRADE coprono soltanto alcuni aspetti (i più controversi) relativi alla gestione di una patologia
- Come rendere una linea guida più fruibile per il professionista sanitario pur mantenendo una qualità metodologica elevata?

GRADE suggests that, prior to making a good practice statement, the following questions should be explicitly addressed:

1. Is the statement clear and actionable?
2. Is the message really necessary in regard to actual health care practice?
3. After consideration of all relevant outcomes and potential downstream consequences, will implementing the good practice statement result in large net positive consequences?
4. Is collecting and summarising the evidence a poor use of a guideline panel's limited time and energy (opportunity cost is large)?
5. Is there a well-documented clear and explicit rationale connecting the indirect evidence?

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Tempistica per l'avvio del trattamento

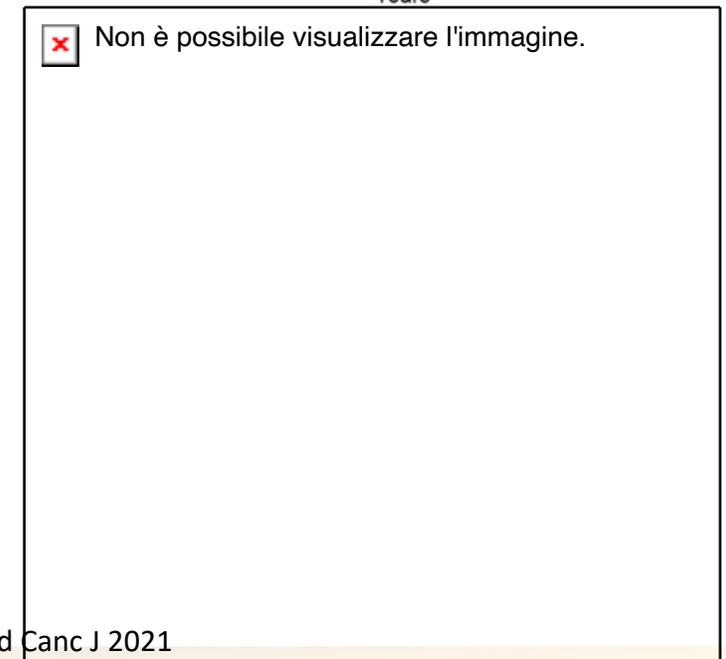
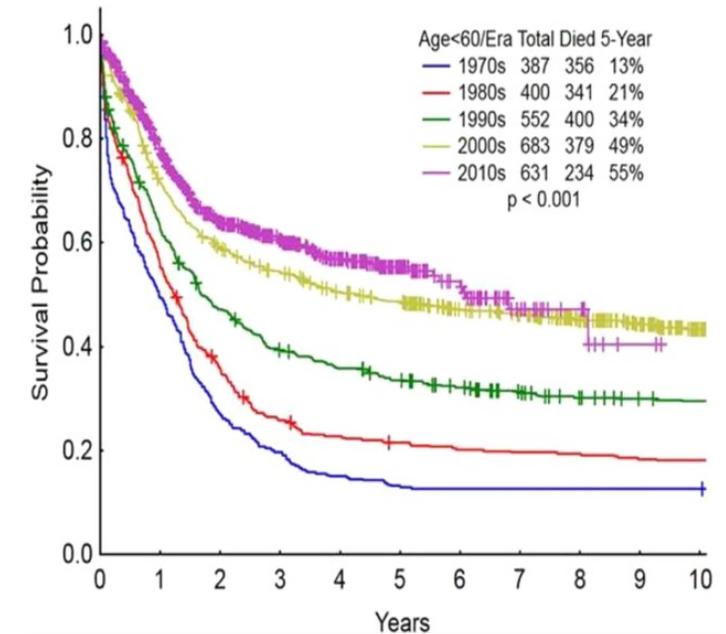
Il panel concorda nel raccomandare che nei pazienti clinicamente stabili alla diagnosi sia preferibile attendere il risultato delle indagini citogenetiche e molecolari quando si ritenga che queste possano modificare il tipo di terapia di induzione da adottare.

L'evidenza disponibile supporta la nozione che, nei pazienti di età superiore a 60 anni eleggibili a trattamento antileucemico intensivo, non è dimostrato che il tempo dalla diagnosi all'inizio della terapia antileucemica correli con la mortalità precoce e con l'efficacia del trattamento.^{77, 78, 79, 80}



Il paziente anziano con LAM: Aspetti epidemiologici

- Età mediana di insorgenza: 68 anni (USA)
- L'impatto della diagnosi sull'aspettativa di vita è devastante:
 - Nel 2020 una persona di 60 anni in Italia aveva un'aspettativa di vita di 24,2 anni, con una probabilità di sopravvivenza ad un anno maggiore del 99%
 - In un recente studio da registro spagnolo (1999 – 2013) la mediana di OS per gli adulti con LAM ≥ 60 era pari a 4.6 mesi, con una sopravvivenza ad 1 anno del 29%.
- L'invecchiamento della generazione dei «baby boomer» (1946 – 1965) porterà nel 2030 ad un aumento del 50% degli adulti con più di 65 anni



1: Tavole di mortalità ISTAT. Accessibile al sito: <http://dati.istat.it/>. 2: Martínez-Cuadrón D, et al., Leukemia 2021. 3: Kantarjian, Blood Canc J 2021



Definizione della popolazione: quale limite di età?

 Non è possibile visualizzare l'immagine.

Le LG ASH riguardano «older adults», non «elderly»

The following criteria were used to identify older adults with acute myeloid leukemia (AML) included in the clinical trials forming the basis for these recommendations.

Inclusion criteria

1. Newly diagnosed de novo, treatment-related, and secondary AML (ie, not relapsed or refractory AML);
2. Patients 55 years and older;
3. Patients had to have received intensive or less-intensive antileukemic therapy depending on the specific question being addressed;
4. Patients were treated as part of randomized controlled trials (which were prioritized) and comparative observational studies; and
5. Studies had to include 20 or more patients.

Exclusion criteria

1. Acute promyelocytic leukemia,
2. Myeloid neoplasms associated with Down syndrome, and
3. Studies in which >75% of patients did not meet an eligibility criterion based on characteristics of the patients or the intervention, or in which the results were not reported separately for those who met the criteria.

- Sorprendentemente non è riportata nessuna definizione della popolazione oggetto della LG

- Nei criteri di inclusione ed esclusione per la revisione sistematica il limite è di 55 anni, ma i quesiti sembrano riferiti ad «anziani»

→ Quale soglia di età per le LG italiane?

→ Quale titolo per le LG italiane?

- LG sulle LAM nel pz anziano?

→ Secondo un recente position paper della SIGG¹ la soglia di anzianità viene attualmente considerata dinamica sulla base delle condizioni di salute e dell'aspettativa di vita del paziente: può arrivare anche a 75 anni!

- Molti trials nella LAM utilizzano come cut-off i 60 anni

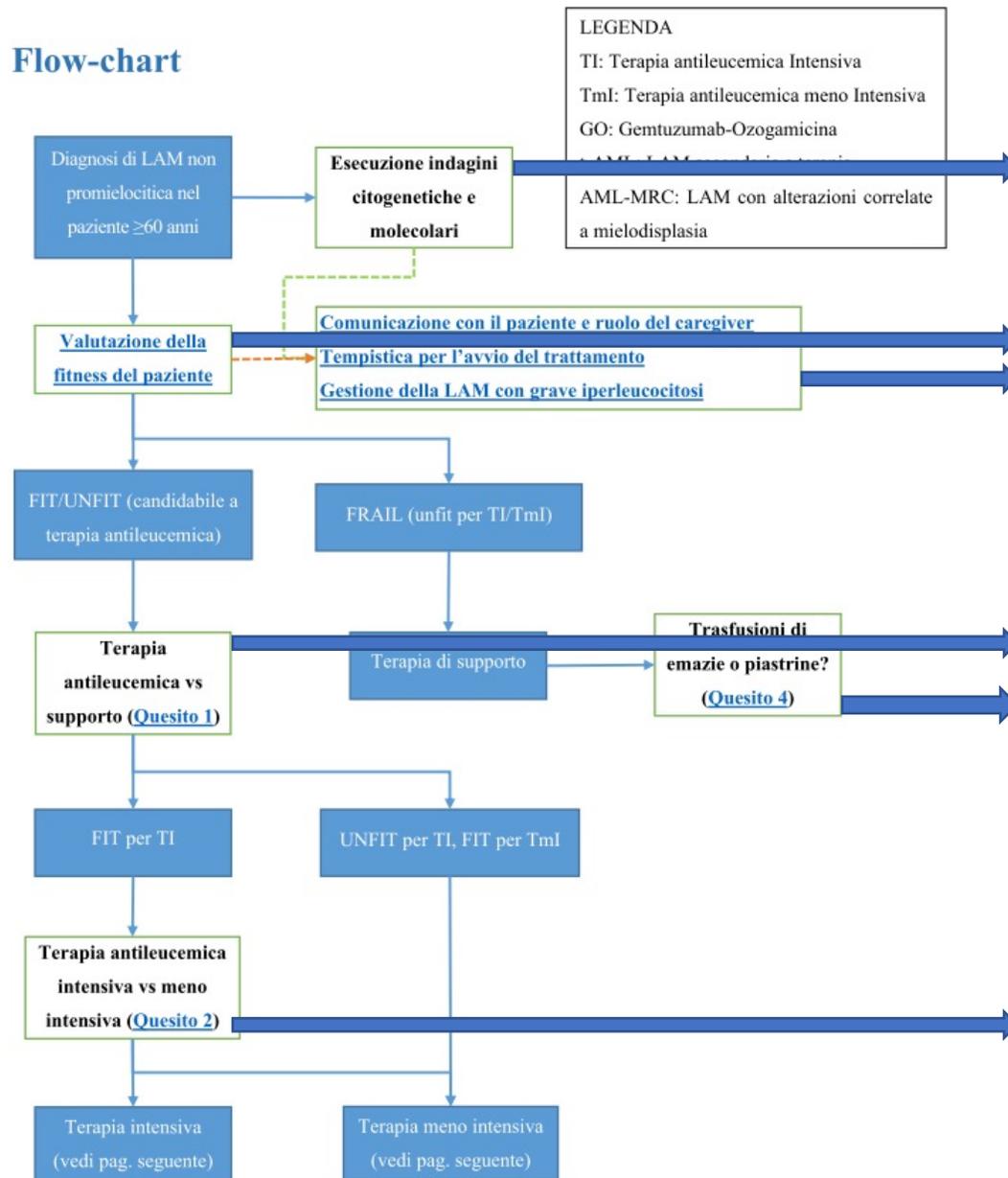
- Scelta di maggiore inclusività per:
 - Non eludere ma affrontare i crescenti problemi di decisione clinica in presenza di nuovi farmaci che richiedono l'aggiornamento delle categorie di fitness
 - Non limitare le scelte terapeutiche in base all'età

→ LG sulle LAM nel paziente ≥ 60 anni

1: https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/12/News_Quando-si-diventa-anziani.pdf; 2: Scherbov, Sergei; Sanderson, Warren (2019). "New Measures of Population Ageing" (PDF). United Nations



Flow-chart



Beyond the scope (LG SIES sulla diagnosi)

Indicazioni di buona pratica clinica

RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica, il panel raccomanda una terapia antileucemica rispetto alla sola terapia di supporto (raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze).

ADOTTATA DA ASH

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM in trattamento con sola terapia di supporto (compresi quelli che ricevono cure di fine vita o cure in hospice), il panel suggerisce l'utilizzo di trasfusione di EC con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa). In quest'ottica il panel raccomanda di valutare il beneficio clinico derivante dalla trasfusione di EC, a prescindere dal livello di emoglobina del paziente.

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM in trattamento con sola terapia di supporto, il panel suggerisce l'utilizzo di trasfusioni piastriniche solo nel paziente sintomatico, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita e la riduzione dell'entità del sanguinamento.

ADOTTATA DA ASH

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda una terapia antileucemica intensiva rispetto alla terapia meno intensiva (raccomandazione forte basata su una bassa certezza delle evidenze).

ADATTATA DA ASH →
RACC. FORTE (ASH debole)



Valutazione della fitness

(a cura di F. Ferrara, A. Billio)

 Non è possibile visualizzare l'immagine.

Da: Riva, M., Molteni, A., & Cairoli, R. (2016). A Proposal for a Novel Approach to Fitness in the Elderly Patients: The "NO-Chain" Algorithm. *Blood*, 128(22), 5943.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Criteri di fitness per determinare l'eleggibilità a diverse strategie di trattamento

1. Il panel sottolinea che **la morte del paziente adulto ≥ 60 anni** con diagnosi di LAM è molto **più frequentemente secondaria a resistenza o ricaduta di malattia** piuttosto che alle complicanze del trattamento.
2. Il panel concorda su una classificazione operativa che stratifichi i pazienti in **tre categorie: fit** per la terapia antileucemica intensiva (TI), **unfit** per la TI e pertanto candidati a terapia antileucemica meno intensiva (Tml) e **frail**, ovvero candidati alla sola terapia di supporto.
3. Il panel è concorde nel **non considerare l'età anagrafica come unico determinante nella scelta della terapia della LAM** nell'adulto ≥ 60 anni, e suggerisce che, stante l'assenza di uno standard di riferimento, il giudizio finale di fitness per la terapia intensiva, oltre alla considerazione dell'età, si basi sulla valutazione del performance status (**PS**) e delle **comorbidità**, sulla valutazione multidimensionale geriatrica (**VMG**), su considerazioni di rapporto rischio-beneficio e sui valori e gli obiettivi del singolo paziente.
4. Il panel suggerisce che la valutazione del paziente ≥ 60 anni, laddove fattibile, venga effettuata in collaborazione tra l'ematologo e il **geriatra**.
5. Per i centri con ridotto accesso alla consulenza geriatrica il panel suggerisce l'utilizzo dello **score di fragilità G8** come test preliminare per selezionare i pazienti eventualmente candidati alla valutazione geriatrica multidimensionale.
6. Relativamente alla valutazione funzionale del paziente, il panel suggerisce una valutazione di minima che comprenda il grado di autonomia nelle attività quotidiane basali e strumentali (**ADLs e IADLs**) e il test di velocità di percorrenza di 4 metri (**gait speed**).
7. Per la valutazione delle comorbidità il panel suggerisce l'utilizzo dello **score Ferrara** o in alternativa di: Augmented Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (**A-HCT-CI**), Adult Comorbidity Evaluation 27 (**ACE-27**) o Charlson Comorbidity Index (**CCI**).
8. Consapevole della difficoltà del clinico ad orientarsi nella varietà dei test a disposizione, il panel suggerisce a scopo operativo un **algoritmo basato su una gerarchia di scelta** che inizia dalla valutazione del **PS** e prosegue con le **ADL**, lo score Ferrara adattato e altri test.



Comunicazione e ruolo del caregiver

(A cura di G. Avvisati, E. Massa, A. Billio)

- Comunicare una diagnosi è considerata un'attività medica molto importante categorizzabile come di tipo complesso.
- Passaggio da una medicina "paternalistica" ad una medicina basata su modelli di "shared decision-making" e di "patient-centered communication"
- Il clinico deve verificare, prima di formalizzare la decisione terapeutica, la coerenza di quest'ultima con i valori e le aspettative del paziente
- Uno studio italiano su 215 pz con LAM ha dimostrato che un'integrazione precoce delle cure palliative permette di ottenere degli indicatori di qualità di cura superiori rispetto ad un riferimento tardivo (Potenza L, et al. BMJ Support Palliat Care. 2021)

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Comunicazione con il paziente di età ≥ 60 anni con LAM e ruolo del caregiver

1. Il panel auspica che **il medico incaricato di comunicare la diagnosi di LAM** e di discutere le possibilità terapeutiche **sia formato nelle tecniche comunicative** con particolare riguardo al paziente di età ≥ 60 anni e che consideri prioritari i valori e gli obiettivi del paziente al fine di promuovere una decisione condivisa con il paziente e la famiglia.
2. Il panel suggerisce che la **comunicazione diagnostica con il paziente e i membri della famiglia segua un percorso strutturato** che focalizzi preliminarmente la **capacità del paziente di comprendere** la diagnosi e di decidere in autonomia e solo successivamente gli aspetti prognostici, le alternative terapeutiche, le implicazioni sulla qualità della vita, l'indipendenza funzionale e il supporto sociale.
3. Il panel suggerisce la precoce **identificazione del caregiver**.
4. Nel rispetto della volontà del paziente, il panel suggerisce l'utilizzo di un approccio strutturato sul modello della **pianificazione anticipata delle cure**.
5. Il panel raccomanda, laddove fattibile, **il precoce coinvolgimento del team di cure palliative e l'eventuale servizio di Assistenza Psicologica** (istituzionale o supportato dalle Organizzazioni di Volontariato) nell'ottica di promuovere un **simultaneo intervento dell'ematologo e del medico palliativista**.
6. Il panel è concorde nel **sottolineare che, in assenza di un precoce riferimento** al team di terapia palliativa il paziente di età ≥ 60 anni potrebbe essere esposto a un minore controllo della sintomatologia, a un minore supporto emozionale per sé e per i suoi familiari, a un trattamento più intensivo in prossimità dell'exitus, a un minore e tardivo accesso all'hospice care.
7. Allo scopo di facilitare la comprensione del paziente e della famiglia, il panel suggerisce di integrare la comunicazione verbale con la **distribuzione di materiale scritto**



Trasfusioni emazie e piastrine

RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM in trattamento con sola terapia di supporto (compresi quelli che ricevono cure di fine vita o cure in hospice), il panel suggerisce l'utilizzo di trasfusione di EC con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita (raccomandazione condizionale basata su una certezza delle evidenze molto bassa). In quest'ottica il panel raccomanda di valutare il beneficio clinico derivante dalla trasfusione di EC, a prescindere dal livello di emoglobina del paziente.

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM in trattamento con sola terapia di supporto, il panel suggerisce l'utilizzo di trasfusioni piastriniche solo nel paziente sintomatico, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita mediante la riduzione dell'entità del sanguinamento.

Assenza di evidenze dirette: dati indiretti da 2 revisioni sistematiche in pazienti trasfusi con emazie o piastrine in pz con neoplasie (non LAM) in terapia palliativa

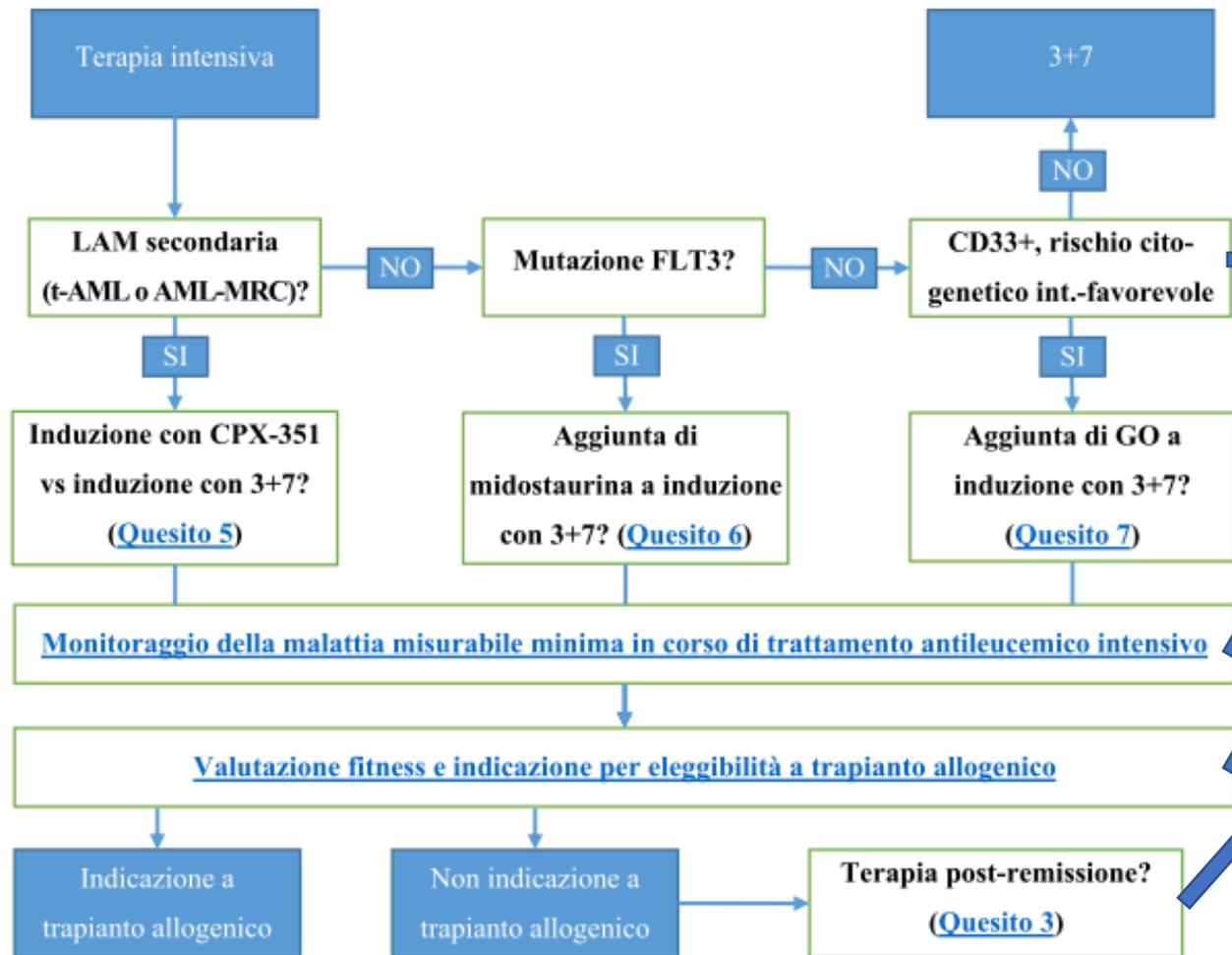
→ Risultati narrativi

Sottolineata l'impossibilità di eseguire il supporto trasfusionale per molte strutture hospice

→ uno studio USA su 349 ematologi intervistati conferma che l'assenza di un supporto trasfusionale palliativo rappresenta una barriera significativa al ricovero in hospice → incoraggiare le iniziative tese ad esplorare la fattibilità e i benefici del supporto trasfusionale per LAM in hospice



Flow-chart: Chemioterapia intensiva



Non contemplato in LG ASH:
Gerarchia di scelta tra
caratteristiche fenotipiche-
molecolari LAM

IBP: mutuata da ELN 2021

IBP

RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti ≥ 60 anni con LAM di nuova diagnosi non candidati ad allotrapianto in remissione completa dopo almeno un ciclo di terapia antileucemica intensiva, il panel suggerisce una terapia post-remissione rispetto a nessuna terapia aggiuntiva

ADOTTATA DA ASH – MODIFICATE OPZIONI

Introdotta azacitidina orale (preferibile alle altre opzioni)
Raccomandazione forte a consolidamento con ARA-C o autologo se rischio favorevole



Gerarchia di scelta per CHT intensiva

Raccomandazioni 5-6-7

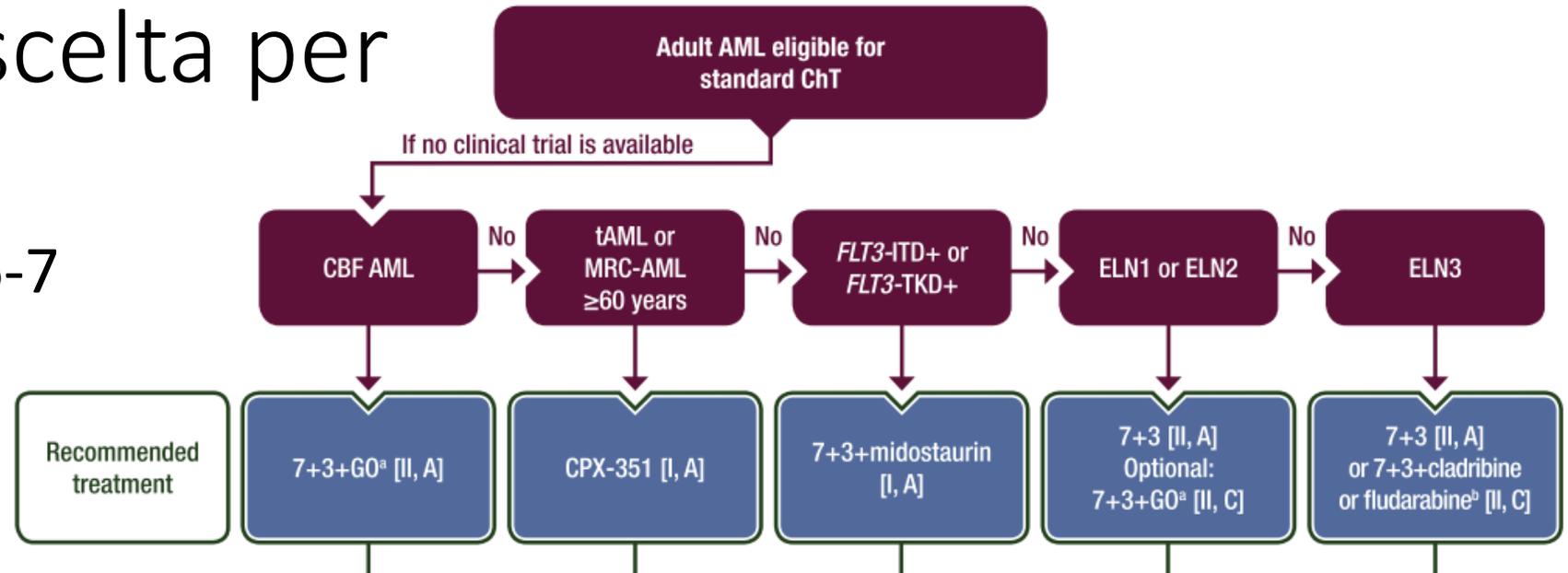
CPX-351: FORTE a favore se t-AML o MRC-AML

Midostaurina DEBOLE a favore se mutazione Flt3

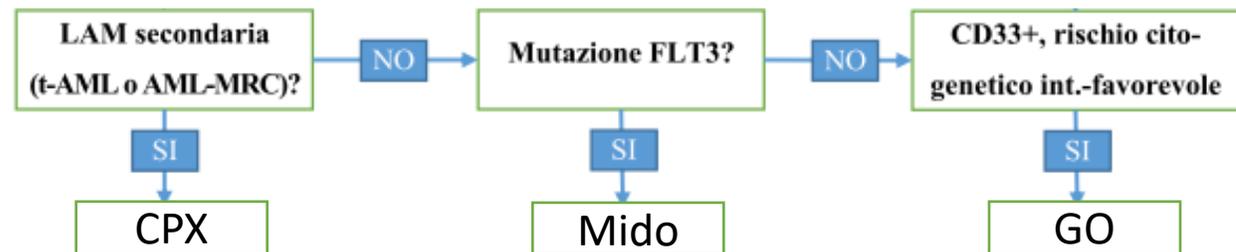
Gemtuzumab FORTE a favore se CD33+ e citogenetica int-fav

Gemtuzumab FORTE contro se CD33+ e citogenetica avversa

Come ordinare le scelte?



- t-AML o MRC-AML hanno priorità su CBF
- In assenza di CBF o t-AML/MRC-AML, in presenza di mutazione di Flt3 e per rischio citogenetico favorevole-intermedio, la Midostaurina ha priorità su GO



Fitness e indicazione a trapianto allogenico

(A cura di F. Bonifazi)

- Non esistono studi randomizzati che possano provare in modo incontrovertibile che il trapianto allogenico nel paziente di età ≥ 60 anni sia superiore ad altri consolidamenti post-remissionali
 - Il trapianto riduce del 50% la possibilità di ricaduta rispetto a strategie che non lo prevedano indipendentemente dal rischio genetico della leucemia
- la stima della NRM diventa essenziale per la decisione di procedere a trapianto
- In pazienti > 60 anni con LAM in remissione almeno morfologica di malattia, c'è indicazione a trapianto allogenico purchè la NRM sia contenuta entro il 35% così come il rischio di ricaduta, quindi con una DFS stimata di almeno 30%

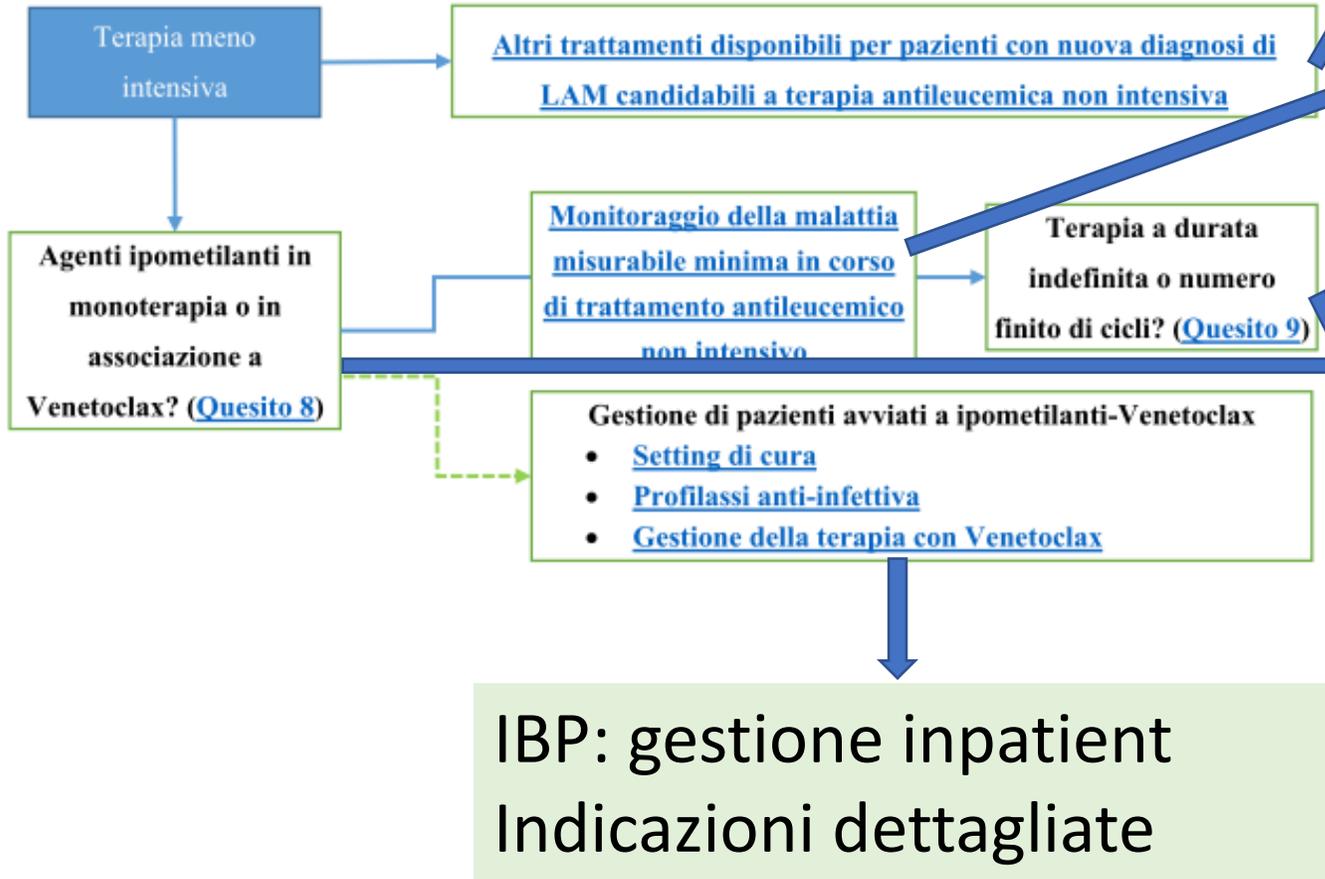
INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Considerazioni per l'eleggibilità e indicazioni per una procedura di trapianto allogenico

1. La decisione di procedere o meno a trapianto nel paziente ≥ 60 anni affetto da LAM si basa su una **strategia adattata al rischio** che, analogamente al paziente più giovane, valuti la differenza di outcome tra il rischio di ricaduta/morte in assenza di trapianto e la non-relapse mortality (NRM).
2. **Una differenza di almeno il 10% tra ricaduta/morte da malattia in assenza di strategia allotrapiantologica e la NRM** costituisce una potenziale indicazione al trapianto o almeno ad una sua valutazione specifica e mirata.
3. Il panel suggerisce che la **valutazione dei fattori paziente-correlati, trapianto-correlati e malattia-correlati** che influiscono sulla NRM preveda, oltre all'utilizzo dei diversi score in uso, quali il Karnofsky performance score (KPS), EBMT score, lo score di comorbidità di Sorror (HCT-CI score), il PAM score, EASIX score, anche la VMG almeno relativamente agli scores ADLs e IADLs e il test del gait speed.
4. La **valutazione globale della fitness del paziente al trapianto** rimane una decisione clinica del singolo Centro trapianti che tenga conto, a fronte delle comorbidità e degli aspetti funzionali del paziente, anche del tipo di donatore, della distanza genetica, della sorgente di cellule staminali, della profilassi della graft-versus-host disease e dell'intensità del condizionamento.



Flow-chart: Terapia meno intensiva



- Glasdegib + AraC

IBP: non raccomandata di routine

RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM candidabili a terapia antileucemica meno intensiva, il panel raccomanda l'uso di agenti ipometilanti in combinazione con Venetoclax (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze alta).

RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, il panel raccomanda di proseguire indefinitamente il trattamento fino a progressione o tossicità piuttosto che sospenderlo dopo un numero definito di cicli (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze molto bassa).



HMA + Venetoclax per il trattamento della LAM

Recommendation 4b

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests using monotherapy* with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○).

Remarks: For patients who choose combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small, randomized trial, and hypomethylating agents in combination with venetoclax, based on promising phase 2 data and preliminary reports of a significant improvement in OS and CR/CR with incomplete count recovery (CRi) in a randomized trial.

The panel concluded that there is insufficient evidence that adding a secondary agent to any of the monotherapies results in an important benefit and that toxicity and expense need to be weighed when combination regimens are being considered. However, 2 regimens can be considered for combination therapies. Although low-dose cytarabine combined with glasdegib did demonstrate a moderate survival benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, the unexpectedly low CR rate in the control arm, in addition to the added costs, have to be considered against the potential benefits. Venetoclax combinations also have been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of older adults with AML. The panel did not consider these data in depth as part of the recommendations, because results from ongoing randomized trials, with a deeper consideration of toxicities and benefits, are still pending (azacitidine, clinical trial NCT02993523; cytarabine, clinical trial NCT03069352).

- Quesito ASH: confronto tra qualsiasi monoterapia non intensiva con terapia di combinazione non intensiva (?!)
- Il panel ASH omette le combinazioni HMA + Venetoclax benchè approvate da FDA perché i risultati dello studio randomizzato non erano ancora definitivi

→ Conclude raccomandando nel maggio 2020 azacitidina, decitabina o citarabina in monoterapia (!)

- Il panel SIE ha adattato il quesito alla realtà italiana semplificando il confronto tra monoterapia e terapia di combinazione a HMA vs HMA + venetoclax

→ Raccomandazione forte a favore dell'associazione per migliore efficacia (migliore OS, PFS, risposta) nonostante maggiore tossicità infettiva

- Esiste una popolazione di pazienti con maggior rischio di effetti avversi derivanti dall'associazione e quindi eleggibile solo a HMA in monoterapia

→ Nuova categoria di fitness?



Gestione dell'associazione HMA + Venetoclax

A cura di A. Curti, C. Cattaneo, G. Rossi

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Setting di ricovero per l'associazione di Venetoclax con agenti ipometilanti

Il panel concorda nel ritenere **indicata l'ospedalizzazione** (rispetto alla gestione outpatient) per il paziente avviato a terapia con l'associazione di venetoclax e agente ipometilante, almeno per il primo ciclo di terapia. Tale indicazione è espressa prudenzialmente non essendo ancora disponibili dati robusti a sostegno della fattibilità e la sicurezza di un regime outpatient nella gestione di tali pazienti.

Profilassi anti-infettiva in corso di terapia con Venetoclax e agenti ipometilanti

Il panel raccomanda che la decisione relativa alla profilassi antibatterica nei pazienti trattati con agenti ipometilanti e venetoclax debba essere basata sull'esperienza clinica, sull'epidemiologia infettiva locale e sulla possibilità di gestione tempestiva della neutropenia febbrile, tenendo sempre presente che l'utilizzo dell'associazione venetoclax-ipometilanti non deve essere considerata equivalente, per questo aspetto, alla terapia con solo ipometilante.

Relativamente alla profilassi antifungina, pur in assenza di dati prospettici a sostegno, il panel suggerisce l'utilizzo della profilassi con un azolo mould-active almeno durante il ciclo di induzione e fino a risoluzione della neutropenia.

In ragione della marcata interferenza metabolica fra venetoclax e azoli (posaconazolo, voriconazolo, itraconazolo) a livello del citocromo CYP3A4 il panel raccomanda una riduzione della dose di venetoclax a 100 mg/die.

Il panel rimarca che non vi sono dati prospettici sulla efficacia di dosi ridotte di venetoclax. Va inoltre sempre tenuto presente che ogni riduzione o sospensione del posaconazolo espone il paziente al rischio di una esposizione subottimale al venetoclax (nel caso in cui il dosaggio sia stato ridotto per la precedente somministrazione concomitante di posaconazolo).

Gestione della terapia con Venetoclax

La durata del I ciclo di induzione con Venetoclax secondo scheda tecnica è di 28 giorni.

Il panel rimarca che eventuali riduzioni della durata di venetoclax in base alle comorbidità del paziente sono da considerarsi off-label.

Il panel raccomanda che la valutazione della risposta dopo il I ciclo di induzione sia effettuata tra le giornate 21-28.

→ In presenza di LAM residua con blasti >10% dopo il I ciclo la terapia riprende con Azacitidina 75 mg/m² gg 1-7 (o in alternativa gg 1-5 con riposo nel week-end e ripresa della terapia gg 8-9) e Venetoclax 400 mg/die (100 mg/die in caso di uso concomitante di posaconazolo) PO gg 1-21 o 1-28 con durata variabile del Venetoclax.

→ In presenza di assenza morfologica di LAM (MLFS - morphological leukaemia-free state) con ripresa incompleta dell'emocromo, il ciclo successivo andrebbe ripreso con valori di piastrine > 50 x 10⁹/L e di neutrofili > 0.5 x 10⁹/L (o neutrofili > 1.0 x 10⁹/L). In presenza di neutropenia protratta nel II ciclo dovrebbe essere considerata una riduzione della durata del trattamento con Venetoclax di 7 giorni con mantenimento della dose di Azacitidina.

→ In presenza di risposta completa (CR) dopo il I ciclo, la terapia riprende con Azacitidina 75 mg/m² gg 1-7 (o in alternativa gg 1-5 con riposo nel week-end e ripresa della terapia gg 8-9) e Venetoclax 400 mg/die (100 mg/die in caso di uso concomitante di posaconazolo) PO gg 1-14.

Tutti i pazienti dopo il II ciclo dovrebbero essere sottoposti a valutazione midollare alla ripresa dell'emocromo o in giornata 42 in presenza di ripresa incompleta dell'emocromo. Se il paziente era già in RC dopo il I ciclo la valutazione midollare va ripetuta solo nel sospetto di ricaduta.

Nel caso Venetoclax sia somministrato in associazione a Decitabina, questa deve essere somministrata a una dose di 20 mg/m² per via endovenosa nei gg 1-5 di ogni ciclo di 28 giorni.

Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, et al. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. Clin Ther 2017; 39: 359–67



Conclusioni

Adattamento SIE-SIES-GITMO delle LG sulle LAM nel paziente con più di 60 anni

- Sono stati mutuati senza grosse modifiche i quesiti, le revisioni sistematiche, gli EtD relativamente agli aspetti basilari, adattando la forza della raccomandazione alla realtà clinica italiana: ad es. raccomandazione forte per CHT intensiva vs meno intensiva nel paziente candidabile a CHT intensiva
 - Creati ex novo una serie di quesiti GRADE con immediati risvolti pratici
 - Introdotti nuove associazioni di farmaci in uso nella realtà clinica corredate da dettagliate istruzioni operative di buona pratica clinica
 - Affrontati non marginalmente ma operativamente temi tradizionalmente negletti (comunicazione con il paziente, pianificazione delle cure, accesso a cure palliative e simultanee, etc.)
- Valutazione uptake da parte dell'utente finale: survey soci SIE?



Ringraziamenti

- Panel LAM > 60 anni (Chairman: Adriano Venditti)
- Dr. Atto Billio (Chairman team metodologico SIE)
- Revisori esterni
- Prof. Paolo Corradini e Comitato direttivo LG SIE

Le linee guida SIE sulla LAM nel paziente > 60 anni sono scaricabili sul sito SNLG all'indirizzo:

<https://www.iss.it/web/guest/-/snlg-leucemia-acuta-non-promielocitica>

