



**LINEE GUIDA**

**LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE**

**NON PROMIELOCITICA**

**NEL PAZIENTE  $\geq$  60 ANNI**

**SIE**

**SOCIETÀ ITALIANA DI EMATOLOGIA**



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 7 marzo 2023**



## Indice

Acronimi.....	5
Flow-chart .....	7
Abstract .....	9
Tabella riassuntiva delle raccomandazioni .....	9
Linee guida Leucemia Acuta Mieloide nel paziente $\geq 60$ anni .....	14
Obiettivi e scopo .....	14
A chi sono destinate queste linee guida .....	16
Come usare queste linee guida.....	16
Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni .....	16
Introduzione .....	19
Descrizione del problema .....	19
Definizioni .....	21
Raccomandazioni .....	26
Approccio terapeutico al paziente con LAM di età $\geq 60$ anni .....	26
Criteri di fitness per determinare l'eleggibilità a diverse strategie di trattamento.....	26
Comunicazione con il paziente adulto anziano con LAM e ruolo del caregiver .....	32
RACCOMANDAZIONE 1 .....	37
Tempistica per l'avvio del trattamento .....	39
Gestione della LAM con grave iperleucocitosi .....	40
RACCOMANDAZIONE 2 .....	42
RACCOMANDAZIONE 3 .....	44
Ruolo del monitoraggio della malattia misurabile minima nel paziente adulto $\geq 60$ anni con LAM avviato a trattamento antileucemico intensivo .....	47

Ruolo del monitoraggio della malattia misurabile minima nel paziente adulto $\geq 60$ anni con LAM avviato a trattamento antileucemico non intensivo .....	48
Considerazioni per l'eleggibilità e indicazioni per una procedura di trapianto allogenico .....	50
RACCOMANDAZIONE 4 .....	53
Scelta terapeutica nel paziente $\geq 60$ anni con LAM eleggibile a terapia intensiva.....	56
RACCOMANDAZIONE 5 .....	56
RACCOMANDAZIONE 6 .....	58
RACCOMANDAZIONE 7 .....	59
Scelta terapeutica nel paziente $\geq 60$ anni con LAM non eleggibile a terapia intensiva.....	61
RACCOMANDAZIONE 8 .....	61
Setting di ricovero per l'associazione di Venetoclax con agenti ipometilanti.....	63
Profilassi anti-infettiva in corso di terapia con Venetoclax e agenti ipometilanti .....	65
Gestione della terapia con Venetoclax .....	66
Altri trattamenti disponibili per pazienti con nuova diagnosi di LAM candidabili a terapia antileucemica non intensiva.....	68
RACCOMANDAZIONE 9 .....	70
Metodi .....	73
Composizione del panel.....	73
Interazione del panel e processi .....	74
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse .....	75
Aspetti medico-legali.....	76
Indicazioni di buona pratica clinica .....	83
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche .....	78
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento...77	
Selezione dei quesiti clinici .....	80
Selezione degli outcomes.....	81
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni .....	81

Revisione esterna del documento .....	83
Programma di aggiornamento della linea guida.....	84
Adattamento locale della linea guida .....	84
Disseminazione, implementazione e monitoraggio .....	84
Dichiarazioni del produttore delle LG .....	86
Appendici .....	87
Valutazione AGREE II della linea guida ASH.....	88
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework .....	96
QUESITO 1 .....	97
QUESITO 2 .....	130
QUESITO 3 .....	154
QUESITO 4 .....	179
QUESITO 5 .....	193
QUESITO 6 .....	205
QUESITO 7 .....	220
QUESITO 8 .....	232
QUESITO 9 .....	247
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi .....	258
Selezione e votazione degli outcomes.....	265
Conflitti di interesse .....	267
Bibliografia.....	278



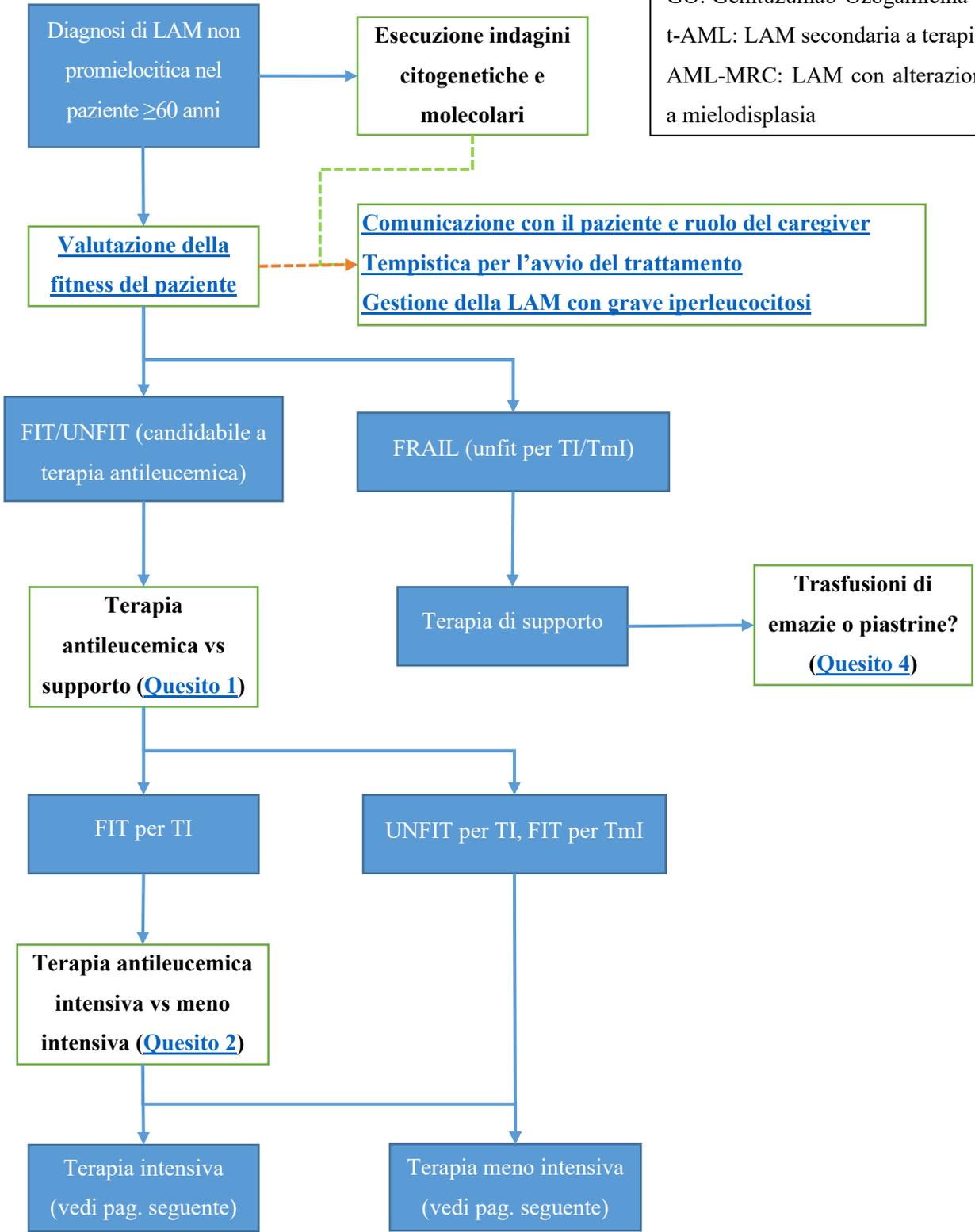
## Acronimi

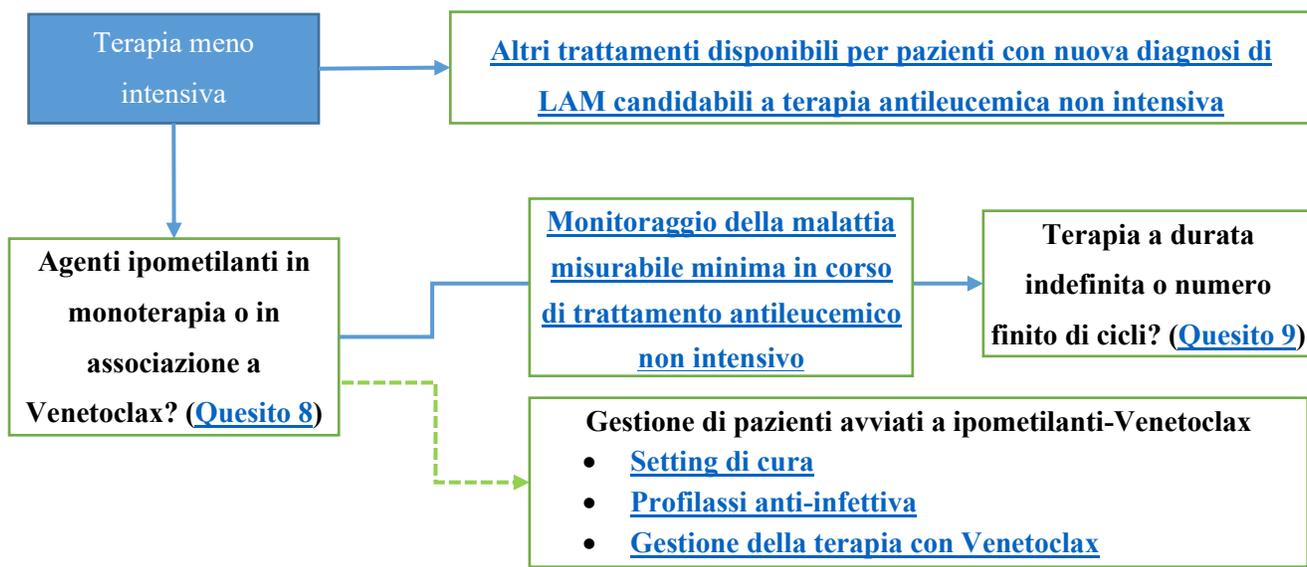
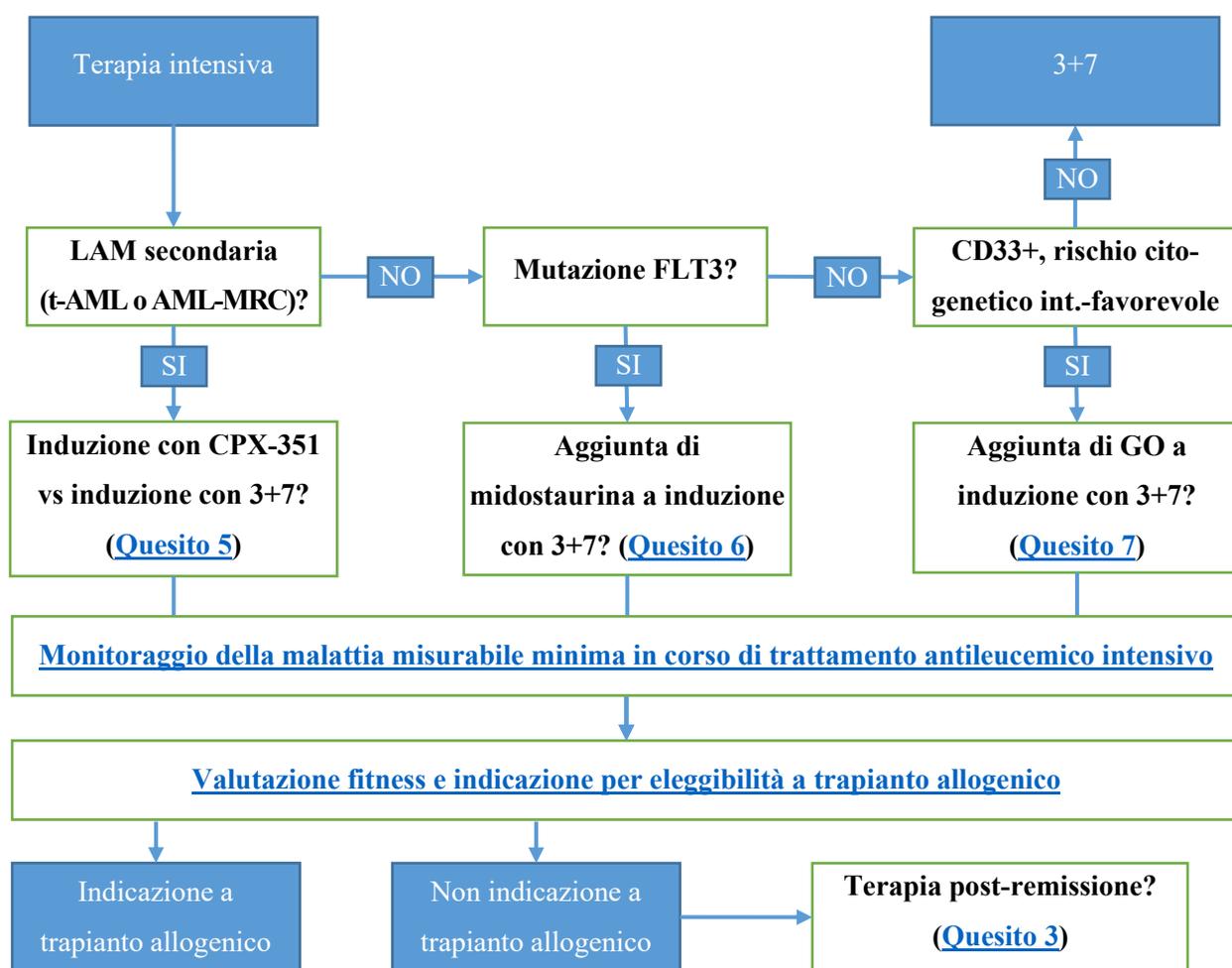
ASH	American Society of Hematology
CBF	Core Binding Factor
CI	Chemioterapia Intensiva
COI	Conflict of interest - Conflitto di interesse
EFS	Event Free Survival – Sopravvivenza libera da eventi
EtD	Evidence to Decision
IC	Intervallo di confidenza
IBP	Indicazione di Buona Pratica clinica
LAM	Leucemia Acuta Mieloide
LDH	Lattato Deidrogenasi
LG	Linea Guida
LLN	Lower Limit of Normal – Limite inferiore di normalità
OS	Overall Survival – Sopravvivenza globale
PAC	Pianificazione Anticipata delle Cure
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression Free Survival – Sopravvivenza libera da progressione
PO	Per os
PS	Performance Status
RC	Remissione Completa
RCi	Remissione Completa con incompleto recupero ematologico
RCT	Randomized Clinical Trial - Studio clinico randomizzato
RFS	Relapse Free Survival – Sopravvivenza libera da recidiva
RS	Revisione Sistemática
SMD	Sindrome Mielodisplastica
SNC	Sistema Nervoso Centrale
TdS	Terapia di Supporto
TI	Terapia antileucemica intensiva

TmI	Terapia antileucemica meno intensiva
ULN	Upper Limit of Normal – Limite superiore di normalità
VMG	Valutazione Multigeriatrica Dimensionale

# Flow-chart

**LEGENDA**  
 TI: Terapia antileucemica Intensiva  
 TmI: Terapia antileucemica meno Intensiva  
 GO: Gemtuzumab-Ozogamicina  
 t-AML: LAM secondaria a terapia  
 AML-MRC: LAM con alterazioni correlate a mielodisplasia





## Abstract

Le seguenti linee guida rappresentano un adattamento delle LG ASH 2020<sup>1</sup> utilizzando l'approccio GRADE – ADOLOPMENT.

### Tabella riassuntiva delle raccomandazioni

#### Approccio terapeutico al paziente $\geq 60$ anni con LAM

##### QUESITO 1A

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica, è preferibile una terapia antileucemica intensiva o la migliore terapia di supporto?

##### QUESITO 1B

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica, è preferibile una terapia antileucemica meno intensiva o la migliore terapia di supporto?

#### RACCOMANDAZIONE 1

Nei pazienti  $\geq 60$  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).

##### QUESITO 2

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica intensiva, è preferibile terapia antileucemica intensiva o una terapia antileucemica meno intensiva?

## **RACCOMANDAZIONE 2**

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

## **QUESITO 3**

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi non candidati ad allotrapianto in remissione completa dopo almeno un ciclo di terapia antileucemica intensiva, è preferibile ricevere una terapia post-remissione o nessuna terapia?

## **RACCOMANDAZIONE 3**

Nei pazienti  $\geq 60$  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 (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

## **QUESITO 4**

È indicata la trasfusione di emazie concentrate (EC) e/o piastrine in pazienti  $\geq 60$  anni con diagnosi di LAM in trattamento con sola terapia di supporto (inclusi i pazienti in cure palliative)?

#### **RACCOMANDAZIONE 4**

Nei pazienti  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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.

#### **Scelta terapeutica nel paziente $\geq 60$ anni con LAM eleggibile a terapia intensiva**

##### **QUESITO 5**

Nei pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM secondaria a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile una chemioterapia di induzione con CPX-351 o con regime 3+7?

#### **RACCOMANDAZIONE 5**

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM secondaria a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda il trattamento con CPX-351 rispetto alla chemioterapia con regime con 3+7 (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze moderata).

##### **QUESITO 6**

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazione di FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia di induzione con 3+7 il trattamento con Midostaurina?

#### **RACCOMANDAZIONE 6**

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazioni di FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel suggerisce l'associazione di midostaurina alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento) (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

#### **QUESITO 7**

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, CD33+, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia con 3+7 il trattamento con Gemtuzumab-Ozogamicina (GO)?

#### **RACCOMANDAZIONE 7**

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo CD33+, a rischio favorevole o intermedio in base a citogenetica, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda l'associazione di GO alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento) (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze moderata).

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo CD33+, a rischio sfavorevole in base a citogenetica, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda di non associare GO alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento) (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze moderata)

## Scelta terapeutica nel paziente $\geq 60$ anni con LAM non eleggibile a terapia intensiva

### QUESITO 8

Nei pazienti  $\geq 60$  anni candidabili a terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile l'uso di agenti ipometilanti in combinazione con Venetoclax o in monoterapia?

### RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti  $\geq 60$  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).

### QUESITO 9

Nei pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile sospendere il trattamento dopo un numero definito di cicli o proseguirlo indefinitamente fino a progressione o tossicità?

### RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti  $\geq 60$  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).

# Linee guida Leucemia Acuta Mieloide nel paziente $\geq 60$ anni

## Obiettivi e scopo

Lo scopo di queste linee guida è di produrre raccomandazioni cliniche riguardo al trattamento dei pazienti adulti anziani affetti da Leucemia Acuta Mieloide (LAM) non promielocitica. L'incidenza della LAM è stimata intorno a 3,5 casi per 100.000 individui per anno<sup>2</sup> e si può presentare a qualsiasi età, ma la sua frequenza aumenta con l'età avanzata: l'età mediana della diagnosi di LAM negli Stati Uniti è di 68 anni ma questa patologia si verifica in oltre il 75% dei casi in pazienti con più di 55 anni.<sup>3</sup>

Poiché varie linee guida internazionali, sulla scorta dei criteri di inclusione di grandi studi interventistici, dell'applicabilità di score prognostici e altre considerazioni relative al trapianto allogenico di cellule staminali, hanno utilizzato la soglia decisionale di 60 anni per l'eleggibilità ai trattamenti,<sup>4,5,6</sup> il panel ha deciso di adottare, come definizione operativa del paziente oggetto di queste linee guida, un'età uguale o maggiore di 60 anni. A tale proposito, è necessario sottolineare come non esista un correlato lessicale italiano uniformemente accettato che definisca un adulto con età  $\geq 60$  anni. L'Organizzazione delle Nazioni Unite definisce "older adults" i soggetti con  $\geq 60$  anni di età<sup>7</sup> e tale dizione è stata anche utilizzata nelle LG ASH 2020<sup>1</sup> da cui le presenti LG italiane sono state adottate. Poiché il termine "anziano" non è stato ritenuto adatto a rispecchiare la popolazione oggetto di tale LG (si veda a proposito un documento della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria che propone per anziano una soglia di 75 anni!),<sup>8</sup> la dizione "pazienti con età  $\geq 60$  anni" è stata considerata la migliore traduzione dell'inglese "older adults" nel contesto di questa LG.

L'impatto di una diagnosi di LAM sulla mortalità, soprattutto nella popolazione anziana, è estremamente significativo. Nel 2020 una persona di 60 anni in Italia aveva un'aspettativa di vita di 24,2 anni (con un lieve decremento rispetto allo stesso dato del 2013, pari a 24,7 anni), con una probabilità di sopravvivenza ad un anno maggiore del 99%.<sup>9</sup> Un recente studio da registro spagnolo relativo agli anni dal 1999 al 2013 ha riportato una mediana di sopravvivenza globale, per gli adulti  $\geq 60$  anni affetti da LAM, pari a 4,6 mesi, con una sopravvivenza ad 1 anno del 29%.<sup>10</sup> Oltre all'impatto sull'individuo, anche gli effetti cumulativi sulla popolazione sono

considerevoli: poiché il 75% dei casi di LAM si sviluppa in soggetti di età pari o superiore a 55 anni e la generazione dei “baby boomer”, con età compresa tra 55 e 74 anni (nati nel periodo dal 1946 al 1965), contribuirà ad espandere di circa il 50% il numero degli adulti con più di 65 anni, è lecito attendersi un incremento dell’incidenza della LAM soprattutto negli anziani.<sup>11,12</sup>

Va sottolineato che, nonostante la recente introduzione di terapie innovative l’unico approccio con intento curativo nella LAM consiste in una chemioterapia intensiva (CI) di induzione seguita da consolidamento con dosi intermedie o elevate di ARA-C (in alternativa con trapianto autologo) e/o consolidamento con trapianto allogenico di cellule staminali.

La fattibilità della CI nella popolazione >70 anni e la sua superiorità in termini di sopravvivenza rispetto alla monoterapia con agenti ipometilanti è supportata da dati derivanti da registri europei.<sup>13, 14</sup>

Dati da registro indicano a questo riguardo che più del 60% dei pazienti di età compresa tra 70 e 74 anni è considerata “fit” per la CI a fronte del 45% per i pazienti nella fascia di età 75-79 anni.

Nei primi anni 2000, l’unica alternativa alla chemioterapia intensiva era rappresentata dalla sola terapia di supporto, comprendente farmaci chemioterapici orali per il controllo della leucocitosi.<sup>10</sup>

Recentemente, il panorama terapeutico delle LAM si è espanso grazie alla disponibilità di nuovi trattamenti meno intensivi (TmI), che hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti non eleggibili a CI.

L’obiettivo principale di queste linee guida (LG) è pertanto di produrre raccomandazioni basate sulle migliori evidenze di efficacia, efficienza, appropriatezza e sicurezza degli interventi analizzati per pazienti con LAM di età  $\geq 60$  anni; i benefici attesi dall’implementazione di tali raccomandazioni consistono nel promuovere una maggiore uniformità e una migliore qualità dell’assistenza clinica per i pazienti adulti con LAM sul territorio nazionale. Il contesto assistenziale in cui si collocano queste LG è quello del paziente nel setting del Sistema Sanitario Nazionale.

NOTE:

- La descrizione del work-up diagnostico non fa parte dello scopo di queste LG.

- Le presenti LG non trattano il management del paziente di età  $\geq 60$  anni con LAM refrattaria/ricaduta

## A chi sono destinate queste linee guida

La prospettiva della linea guida è quella del sistema sanitario e i destinatari sono gli operatori sanitari coinvolti, gli stakeholder ed i pazienti.

## Come usare queste linee guida

Il documento è stato organizzato in due sezioni:

- una sezione principale che riporta i metodi del processo di sviluppo della LG e, per ciascun quesito formulato dal panel, i risultati della ricerca bibliografica, la valutazione della qualità degli studi inclusi e le raccomandazioni prodotte.
- le appendici che riportano:
  - la valutazione secondo lo strumento AGREE II della LG ASH 2020 dalla quale è stata adattata l'attuale LG
  - la selezione e la votazione degli outcomes
  - le tabelle di evidenza che riassumono la qualità delle prove per ogni esito considerato dal panel e gli Evidence to Decision Framework (EtD) in cui vengono esaminati i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità
  - la dichiarazione dei conflitti di interesse per ogni partecipante del panel e dei revisori esterni

## Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni

Per segnalare l'applicazione del metodo GRADE per lo sviluppo della raccomandazione, è stata utilizzata una formattazione specifica: lo sfondo del testo è azzurro nella parte del quesito e grigio nella parte della

raccomandazione. Le raccomandazioni sono inoltre corredate dalla gradazione della qualità delle evidenze e dalla forza della raccomandazione, la cui interpretazione è di seguito esplicitata.

#### GRADAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE

- **QUALITÀ ALTA:** Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- **QUALITÀ MODERATA:** Discreto grado di confidenza nei risultati. È possibile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- **QUALITÀ BASSA.** I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.
- **QUALITÀ MOLTO BASSA.** I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili.

#### INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Il metodo GRADE esprime la forza delle raccomandazioni individuando 4 categorie mutuamente esclusive: “forte” e “debole”, a favore (positiva) o contro (negativa) l'uso di uno specifico intervento.

La forza della raccomandazione riflette la confidenza del panel nel giudicare che, per un particolare intervento, gli effetti benefici superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

##### Raccomandazione forte

- per i **clinici:** la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l'intervento raccomandato;
- per i **pazienti:** la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglierà diversamente;
- per i **decisori:** la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

##### Raccomandazione condizionale (debole)

- per i **clinici**: dovrebbero considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i **pazienti**: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder

Per la formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionali” (a favore o contro), si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionale”)
- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionale”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”)

# Introduzione

## Descrizione del problema

La LAM è una proliferazione clonale di cellule staminali ematopoietiche, caratterizzata da differenziazione bloccata o severamente compromessa e progressivo accumulo di cellule patologiche (blasti) in vario stadio di maturazione, prevalentemente incompleta.<sup>15</sup>

Come conseguenza si determinano nel sangue periferico vari livelli di citopenia e le manifestazioni cliniche più comuni includono sintomi di anemia (astenia e dispnea da sforzo), neutropenia (infezioni) e trombocitopenia (emorragie), che sono generalmente presenti al momento della diagnosi e dominano il quadro clinico durante il trattamento.<sup>15</sup>

Nonostante sia la seconda forma di leucemia per incidenza nell'adulto e la più comune leucemia acuta, la LAM è una patologia tumorale abbastanza rara, rappresentando circa l'1% delle neoplasie dell'adulto negli Stati Uniti, che tuttavia corrisponde a circa il 2% dei decessi correlati a neoplasie. L'età mediana è di circa 68 anni e l'incidenza aumenta con l'età.<sup>16</sup>

La LAM può insorgere come forma "de novo" o come forma "secondaria": dopo un disordine ematopoietico precedente<sup>17</sup> o in seguito a esposizione nota ad agenti mutageni, generalmente chemio e/o radioterapia per antecedenti neoplasie.<sup>18,19</sup>

In rari casi, la LAM è associata ad alterazioni genetiche ereditarie (ad. es. sindrome di Down, Anemia di Fanconi anemia, sindrome di Li-Fraumeni, sindrome di Bloom, mutazioni familiari di CEBPA, DDX41, RUNX1).<sup>15</sup>

I sintomi più precoci della LAM mimano generalmente quelli dell'influenza o di altre malattie molto più frequenti. In seguito, prevalgono quelli dovuti all'insufficienza midollare provocata dalla progressiva espansione del clone leucemico. La maggior parte dei pazienti lamenta astenia, dispnea da sforzo, comparsa di ecchimosi e/o altre manifestazioni emorragiche e febbre, quasi sempre in assenza di infezioni documentate. Meno frequentemente si riscontrano epato-splenomegalia, linfadenomegalie, ipertrofia gengivale. Alcuni pazienti lamentano dolore osseo migrante. In alcuni casi, la diagnosi viene effettuata in corso di esami di routine. L'iperleucocitosi (definita come

presenza di leucociti  $> 50$  o  $100 \times 10^9/l$ ) è piuttosto rara (non oltre il 10% dei casi) e può associarsi a sindrome da lisi tumorale (TLS) e a segni e sintomi clinici di leucostasi; questi ultimi includono sintomi neurologici (cefalea, convulsioni, visione offuscata, coma, emorragia cerebrale), papilledema, trombosi mono o pluri-distrettuale, leucostasi polmonare (dispnea, cianosi, acidosi ipossica, emorragie polmonari) e, non raramente, emorragie dal tratto gastro-enterico.<sup>15</sup> La TLS è una grave complicanza, indotta o esacerbata dalla chemioterapia di induzione, caratterizzata da iperuricemia, iperpotassiemia, ipocalcemia ed insufficienza renale acuta.<sup>20</sup> Raramente, la LAM può esordire con la presenza di una o più masse o localizzazioni extramidollari, denominata sarcoma granulocitico. Le sedi più frequenti sono la cute, il tratto gastrointestinale, l'osso, diversi tessuti molli e i testicoli.<sup>21</sup>

La diagnosi di LAM è basata sull'infiltrazione del midollo osseo o del sangue periferico da parte di una popolazione di blasti  $\geq 20\%$  (tuttavia, per alcune forme, il valore soglia per la diagnosi è stato recentemente ridotto al 10%, vedasi Tabella 1). La presenza di tale popolazione può essere dimostrata in base all'osservazione morfologica diretta al microscopico ottico e/o alla presenza di fenotipi di citochimica, immunofenotipo, citogenetica e biologia molecolare caratteristici. In alcuni casi con specifiche anomalie citogenetiche o molecolari (ad es. inv(16), t(8;21), la diagnosi di LAM può essere effettuata anche con una popolazione di blasti inferiore al 20%. Tutti i casi di LAM dovrebbero essere classificati secondo i criteri WHO.<sup>15</sup>

L'età rappresenta il fattore prognostico più importante della LAM, in quanto la prognosi della malattia peggiora progressivamente con l'avanzare degli anni alla diagnosi. Fattori clinici e biologici contribuiscono a peggiorare l'outcome clinico della malattia nel paziente di età  $\geq 60$  anni. Infatti, oltre i 60 anni è più frequente la presenza di citogenetica sfavorevole e di malattia secondaria a precedente emopatia, nonché di una maggiore espressione dei geni della multiple drug resistance (MDR), che rendono le cellule leucemiche meno responsive alla chemioterapia. Dal punto di vista clinico, va sottolineata l'inferiore capacità dei pazienti anziani a sopportare gli effetti collaterali della chemioterapia, con più elevata morbilità e mortalità da terapia di induzione e consolidamento e da trapianto di cellule staminali.<sup>22, 23, 24</sup>

Il trattamento convenzionale della LAM nei pazienti adulti con età inferiore ai 60 anni è rappresentato da due fasi, ovvero l'induzione e il consolidamento (quest'ultimo include il trapianto di cellule staminali): dalla sua introduzione

nel 1973,<sup>25</sup> la combinazione di un'antraciclina, di solito la daunorubicina, somministrata per 3 giorni, con l'ARA-C in infusione continua per 7 giorni (3+7) ha rappresentato lo standard nella terapia di induzione della LAM con percentuali di remissione completa di circa il 70% nei pazienti con età inferiore ai 60 anni.

La sopravvivenza dei pazienti  $\geq 60$  anni con LAM sottoposti a terapia antileucemica intensiva non è tuttavia soddisfacente con i regimi di induzione standard, con percentuali di guarigione a lungo termine inferiori al 20%. L'outcome è ancora peggiore se si considerano i dati dei pazienti con LAM e mutazione FLT3, con percentuali di sopravvivenza globale a lungo termine inferiori al 10%.<sup>15</sup>

La LAM secondaria include le LAM con alterazioni correlate a mielodisplasia (ovvero con precedente storia di una sindrome mielodisplastica con alterazioni cariotipiche associate a mielodisplasia), le LAM che insorgono dopo o in corso di neoplasia mieloproliferativa cronica e le LAM con storia di chemioterapie pregresse per il trattamento di altre neoplasie. Le LAM secondarie costituiscono circa un quarto di tutte le LAM e sono più frequenti con l'avanzare dell'età, ma presentano fattori biologici di rischio avverso, come maggior frequenza di alterazioni cariotipiche sfavorevoli e un fenotipo di multiresistenza ai farmaci.<sup>26</sup> Le LAM secondarie sono caratterizzate da una risposta poco soddisfacente alla chemioterapia convenzionale, un alto tasso di recidiva e basse possibilità di cura. La prognosi dei pazienti  $\geq 60$  anni con LAM secondaria è infausta: in uno studio retrospettivo di real life (registro PETHEMA) su 2310 pazienti, la sopravvivenza globale a 5 anni era dell'8%.<sup>27</sup>

## Definizioni

Con un processo derivante dalla classificazione WHO delle malattie mieloproliferative del 2016, è stata recentemente sviluppata e pubblicata la nuova International Consensus Classification (ICC) delle malattie mieloproliferative e leucemie acute.<sup>28</sup> La suddivisione più articolata nelle diverse entità consente una più accurata classificazione genetica e ridimensiona la percentuale di blasti midollari. La nuova classificazione è stata riproposta sulla base delle evidenze molecolari più recenti: una sostanziale novità è la separazione delle LAM con definite anomalie genetiche da LAM definite da differenziazione (Tabella 1).

Tabella 1: Classificazione delle LAM secondo International Consensus Classification con la indicazione della percentuale di blasti necessaria per la diagnosi (da Arber DA, et al. Blood 2022)

Leucemia acuta a promielociti con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA $\geq 10\%$
Leucemia acuta a promielociti con altri riarrangiamenti RARA * $\geq 10\%$
LAM con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 $\geq 10\%$
LAM con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 $\geq 10\%$
LAM con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A $\geq 10\%$
LAM con altri riarrangiamenti KMT2A ** $\geq 10\%$
LAM con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 $\geq 10\%$
LAM con inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EV1) $\geq 10\%$
LAM con altri riarrangiamenti MECOM *** $\geq 10\%$
LAM con altre rare traslocazioni $\geq 10\%$
LAM con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 ‡ $\geq 20\%$
LAM con mutazione di NPM1 $\geq 10\%$
LAM con mutazioni in-frame bZIP di CEBPA $\geq 10\%$
LAM e SMD/LAM con mutazione di TP53 † 10-19% (SMD/LAM) e $\geq 20\%$ (LAM)
LAM e SMD/LAM con mutazione di geni mielodisplasia-relati 10-19% (SMD/LAM) e $\geq 20\%$ (LAM) <ul style="list-style-type: none"> <li>Definita da mutazione di ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, o ZRSR2</li> </ul>
LAM con alterazioni citogenetiche geni mielodisplasia-relate 10-19% (SMD/LAM) e $\geq 20\%$ (LAM) <ul style="list-style-type: none"> <li>Definita da: riscontri di cariotipo complesso (<math>\geq 3</math> alterazioni citogenetiche clonali non correlate in assenza di altre alterazioni genetiche ricorrenti caratteristiche); alterazioni citogenetiche del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q), e/o idic(X)(q13)</li> </ul>
LAM non altrimenti specificata 10-19% (SMD/LAM) e $\geq 20\%$ (LAM) <ul style="list-style-type: none"> <li>LAM con minima differenziazione</li> <li>LAM senza maturazione</li> <li>LAM con maturazione</li> <li>LAM basofilica</li> <li>LAM mielomonocitica</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM monocitica</li> <li>• LAM eritroide</li> <li>• LAM megacarioblastica</li> </ul>
Sarcoma mieloide

\*Include LAM con: t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; cryptic inv(17q) o del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; Altri geni raramente riarrangiati con RARA:TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCO (Xp11.4)

\*\* Include LAM con: t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A# ; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1# (# Prevalentemente in età pediatrica)

\*\*\* Include LAM con: t(2;3)(p11~23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1

‡La categoria SMD/LAM non sarà utilizzata per la LAM con BCR::ABL1 per la sovrapposizione con la progressione della Leucemia Mieloide Cronica BCR::ABL1-positiva

Sono stati inoltre riformulati i criteri per alcune definizioni diagnostiche aggiuntive (Tabella 2).

Tabella 2: Definizioni diagnostiche da utilizzare in seguito alla diagnosi di LAM o SMD/LAM (da Arber DA et al., Blood 2022)

Correlata a terapia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• precedente chemioterapia, radioterapia, trattamenti sul sistema immunitario</li> </ul>
Progressione da precedente sindrome mielodisplastica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La SMD deve essere confermata tramite diagnostica standard</li> </ul>
Progressione da SMD/Neoplasia Mieloproliferativa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La SMD/Neoplasia Mieloproliferativa deve essere confermata tramite diagnostica standard</li> </ul>
Predisposizione germline

Esempi: leucemia mieloide acuta con alterazione citogenetica correlata alla mielodisplasia, correlata alla terapia; LAM con mutazione genetica correlata alla mielodisplasia, progredita da sindrome mielodisplastica; LAM con mutazione genetica correlata alla mielodisplasia, mutazione germinale RUNX1

È stata inoltre recentemente aggiornata la classificazione del rischio delle LAM secondo European Leukemia Net (ELN) sulla base delle nuove acquisizioni di patogenesi molecolare, diagnostica genomica e trattamenti specifici.

Tabella 3: Classificazione del rischio secondo European Leukemia Net (ELN) 2022 (da Döhner H et al., Blood 2022)

<b>Categoria di rischio<sup>b</sup></b>	<b>Alterazione genetica</b>
<b>Favorevole</b>	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 <sup>a,b</sup> inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 <sup>a,b</sup> Mutazione di NPM1 <sup>a,c</sup> senza FLT3-ITD Mutazione di CEBPA bZIP in-frame <sup>d</sup>
<b>Intermedio</b>	Mutazione di NPM1 <sup>a,c</sup> con FLT3-ITD NPM1 non mutata con FLT3-ITD t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A <sup>a,c</sup> Alterazioni citogenetiche o molecolari non classificate come favorevoli o sfavorevoli
<b>Sfavorevole</b>	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/riarrangiamento KMT2A <sup>f</sup> t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11) t(3q26.2;v)/riarrangiamento MECOM(EV11) -5 o del(5q); -7; -17/abn(17p) Cariotipo complesso, <sup>g</sup> cariotipo monosomico <sup>h</sup> Mutazione di ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2 <sup>i</sup> Mutated TP53 <sup>j</sup>

- In gran parte basata sui risultati osservati nei pazienti trattati con TI. Il rischio assegnato alla diagnosi può variare durante il trattamento in base ai risultati della malattia minima misurabile
- La concomitante mutazione di KIT e/o FLT3 non modifica la categoria di rischio
- Le LAM con mutazione di NPM e con citogenetica sfavorevole sono categorizzate come rischio sfavorevole
- Solo le mutazioni in-frame che coinvolgono la regione “basic leucine zipper” (bZIP) di CEBPA sono associate con un outcome favorevole, indipendentemente dal fatto che siano monoalleliche o bialleliche
- La presenza di t(9;11)(p21.3;q23.3) ha priorità sulle rare mutazioni concomitanti a rischio sfavorevole
- Escluse le duplicazioni parziali in tandem di KMT2A
- Cariotipo complesso: definito come  $\geq 3$  alterazioni cromosomiche non correlate in assenza di altre alterazioni genetiche impattanti sulla categoria di rischio; sono esclusi i cariotipi iperdiploidi con tre o più trisomie (polisomie) senza alterazioni strutturali

- h. Cariotipo monosomico: presenza di due o più monosomie distinte (esclusa la perdita di X o Y) o una singola monosomia in combinazione con almeno un'altra alterazione cromosomica strutturale (esclusa la LAM core-binding factor)
- i. Al momento attuale tali marcatori non dovrebbero essere utilizzati come indicatori di rischio sfavorevole se associati a sottotipi a rischio favorevole
- j. La mutazione della p53 con una frazione di variante allelica di almeno il 10%, indipendentemente dallo stato allelico di p53 (mutazione mono- o biallelica). Le mutazioni di p53 sono significativamente associate alle LAM con cariotipo complesso o monosomico.

## Raccomandazioni

### Approccio terapeutico al paziente con LAM di età $\geq 60$ anni

#### 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  $\geq 60$  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 (TmI) 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  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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 dell'Augmented Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (A-HCT-CI), dell'Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27) o del 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 specifici (Figura 1).

La premessa necessaria per discutere il ruolo della fitness del paziente  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM è la consapevolezza da parte del clinico che la morte del paziente, indipendentemente dal grado di fitness alla terapia antileucemica, deriva principalmente dal fallimento della terapia antileucemica piuttosto che dalle complicanze secondarie alla terapia.<sup>29, 30</sup>

La diminuita mortalità conseguente alla terapia di induzione nella LAM e il conseguente aumento della sopravvivenza a 2 anni dalla diagnosi di LAM in pazienti di 60-75 anni di età trattati con TI sono stati recentemente evidenziati in letteratura relativamente ai periodi 2000-2005 e 2007-2013.<sup>31, 32</sup>

L'età avanzata è stata tradizionalmente considerata una discriminante per la somministrazione di una terapia di induzione intensiva nella LAM come evidenziato dai trials clinici che nel tempo hanno utilizzato varie soglie di età per classificare il paziente come non candidato a TI.<sup>33, 34</sup>

Anche se dopo i 60 anni l'incremento progressivo di età anagrafica corrisponde a maggiore insuccesso terapeutico, sia in termini di risposta alla terapia che in termini di mortalità precoce, è nozione comune che l'età rappresenti un surrogato di altri fattori non misurati in grado di determinare le principali differenze prognostiche nei pazienti di pari età anagrafica.<sup>35</sup>

È noto che pazienti adulti  $\geq 60$  anni, pur avendo la stessa età cronologica presentano un'ampia variabilità relativamente a fattori che possono influenzare l'esito delle cure, ovvero comorbidità, stato funzionale, performance cognitiva, stato psicologico, polifarmacia, supporto sociale e sindromi geriatriche.<sup>36</sup>

Con la premessa che non è attualmente disponibile uno standard di riferimento per la classificazione del paziente fit, unfit e fragile nel contesto della LAM e con lo scopo di distinguere i pazienti candidati a TI dai pazienti candidati a regimi di TmI o a terapia di supporto, è in via di consolidamento nella pratica clinica la definizione della fitness alla TI secondo criteri multidimensionali comprendenti l'età, il PS, le comorbidità e i diversi aspetti funzionali del paziente.<sup>37, 38</sup>

La valutazione del PS sia mediante lo score dell'Eastern Oncologic Group (ECOG) o secondo Karnofsky è tradizionalmente utilizzata per giudicare la fattibilità della chemioterapia intensiva nei pazienti con diagnosi di LAM. Combinando età e PS secondo scala ECOG in 968 pazienti trattati con TI per LAM, la mortalità a 30 giorni nei pazienti con ECOG PS 0 è risultata dell'11-15% anche in pazienti con più di 75 anni. Di contro, in pazienti con ECOG PS 2 o 3, la mortalità è risultata globalmente del 50% e pari a 83% nei pazienti con più di 75 anni.<sup>39</sup> Un trial più recente ha documentato una mortalità precoce dell'11% nella popolazione con più di 60 anni (età mediana 67 anni, range 60-83) con ECOG PS  $\leq 2$ .<sup>40</sup>

Il solo utilizzo del PS per predire la fattibilità della TI nella popolazione  $\geq 60$  anni con diagnosi di LAM presenta dei limiti legati alla soggettività della valutazione e alla mancanza di correlazione con eventuali deficit funzionali del paziente.

La valutazione multidimensionale geriatrica (VMG), considerata lo standard di riferimento in ematologia, è un processo diagnostico interdisciplinare che ha l'intento di individuare le condizioni mediche, psicosociali, funzionali e i problemi degli anziani fragili e di caratterizzare le sue risorse e potenzialità. Questo approccio diagnostico globale, attraverso l'utilizzo di scale e strumenti validati, consente di individuare un piano di intervento sociosanitario coordinato e mirato al singolo individuo.<sup>41</sup>

Le dimensioni più comunemente valutate nella VMG riguardano le attività basali funzionali (basic activities of daily living - ADLs), le attività "strumentali" del vivere quotidiano come lo shopping, la contabilità, la mobilità, la manutenzione della casa, la preparazione dei pasti e l'assunzione di medicinali (instrumental activities of daily living - IADLs), gli aspetti della nutrizione e delle funzioni cognitive.<sup>42</sup>

I diversi aspetti cognitivi e funzionali del paziente sono stati esaminati in uno studio monocentrico che ha studiato 54 pazienti con strumenti di VMG. In questo gruppo di pazienti la VMG ha dimostrato una prevalenza di deficit cognitivo, depressione, ansia, deficit funzionali nell'attività quotidiana, deficit di performance fisica e comorbidità rispettivamente nel 31.5%, 38.9%, 53.7%, 48.2%, 53.7% e 46.3%. Nei 38 pazienti valutati con buon PS secondo ECOG ( $\leq 1$ ), il range di deficit nella VMG è risultato del 23-50%.<sup>43</sup>

La VMG pre-trattamento ha valore predittivo per la sopravvivenza e altri outcome del paziente adulto con più 60 anni con LAM ma può essere utilizzata anche in corso di trattamento per guidare il decision-making.<sup>44, 45</sup>

In linea con le linee guida ASCO e NCCN sulla gestione della chemioterapia nel paziente di età  $\geq 60$  anni va segnalato il crescente consenso sull'utilizzo di una valutazione geriatrica pre-trattamento funzionale ad informare la prognosi, la tossicità del trattamento e la decisione terapeutica nel paziente  $\geq 60$  anni con patologia ematologica.

5, 42, 46

Allo stato dell'arte attuale non esiste un consenso relativo al miglior modello di VMG. La scelta del modello da implementare risponde quindi necessariamente alla logistica e alle risorse del Centro ematologico.<sup>47</sup>

Gli screening di fragilità sono strumenti agili per valutare una serie di domini funzionali mediante l'uso di questionari, checklist o test veloci.

Lo screening tool Geriatric 8 (G8), raccomandato dalla Società Internazionale di Oncologia Geriatrica (SIOG), è comunemente utilizzato nelle patologie onco-ematologiche e permette una rapida valutazione sistematica della mobilità, nutrizione, umore, stato cognitivo e polifarmacia, oltre alla percezione soggettiva dello stato di salute.<sup>47,</sup>

48

La Short Physical Performance Battery (SPPB) è una misurazione obiettiva della capacità funzionale degli arti inferiori che include valutazioni dell'equilibrio, della velocità di percorrenza di 4 metri (gait speed) e del tempo impiegato a sedersi e sollevarsi 5 volte da una sedia (SIT to STAND). Lo score totale ha un range da 0 a 12 con punteggi  $< 9$  compatibili con fragilità (Tabella 4). Il test può essere effettuato da personale addestrato in circa 5 minuti.<sup>49</sup>

Tabella 4: Adapted Short Physical Performance Battery

Test per valutare la funzionalità degli arti inferiori.

1. Valutazione del cammino (gait) su 4 metri lineari (il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,82")
2. Valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che per la prova devono essere incrociati davanti al petto (il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2")

Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12

Punteggio	0	1	2	3	4
Tempo cammino 4 metri (secondi)	Incapace	>8.70"	6.21"-8.70"	4.82"-6.20"	<4.82"
Tempo SIT to STAND x 5 (secondi)	Incapace (>60")	>16,7"	13,70"-16,69"	11.19"-13.69"	<11.19"

In particolare il gait speed è uno strumento di facile utilizzo e con buon valore predittivo sulla sopravvivenza nella popolazione anziana che consiste nel misurare la velocità con cui un paziente percorre una distanza di 4 metri. Pur essendo intuitivamente un continuum, la velocità di cammino < 0,8 m/s (ovvero un tempo maggiore di 5 secondi) discrimina le persone con aspettativa di vita inferiore alla mediana, mentre una velocità di cammino < 0,6m/s (tempo maggiore di 6,7 secondi) indicherebbe una persona con scarso PS.<sup>50</sup>

La SPPB con punteggio < 9, il gait speed maggiore di 4.82 secondi e il test di SIT and STAND minore di 11.9 secondi sono risultati significativamente associati, in analisi multivariata, alla non-relapse mortality in una popolazione con range di età 60-75 anni e diagnosi di LAM, sottoposta a chemioterapia intensiva di induzione.<sup>51</sup>

Per la valutazione delle comorbidità del paziente con più di 60 anni con diagnosi di LAM, sono utilizzabili l'Augmented Hematopoietic stem Cell Transplantation Comorbidity Index (A-HCT-CI), l'Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27), il Charlson Comorbidity Index (CCI).<sup>52, 53, 54</sup>

Alternativamente, può essere usato un sistema che tenga conto di criteri "concettuali" come lo "score Ferrara" (vedi Tabella 5), che è stato validato in una coorte di 655 pazienti trattati con diversi regimi intensivi, risultando un buon predittore della mortalità a breve termine.<sup>55, 56</sup>

Tabella 5: Score di comorbidità sec. Ferrara

1	Età avanzata (più di 75 anni)
2	Comorbidità cardiaca grave

3	Comorbidità polmonare grave
4	Comorbidità renale grave
5	Comorbidità epatica grave
6	Infezione attiva resistente alla terapia anti-infettiva
7	Decadimento cognitivo
8	Scarso performance status (secondo scala ECOG)
9	Qualsiasi altra comorbidità che il medico giudichi incompatibile con la chemioterapia

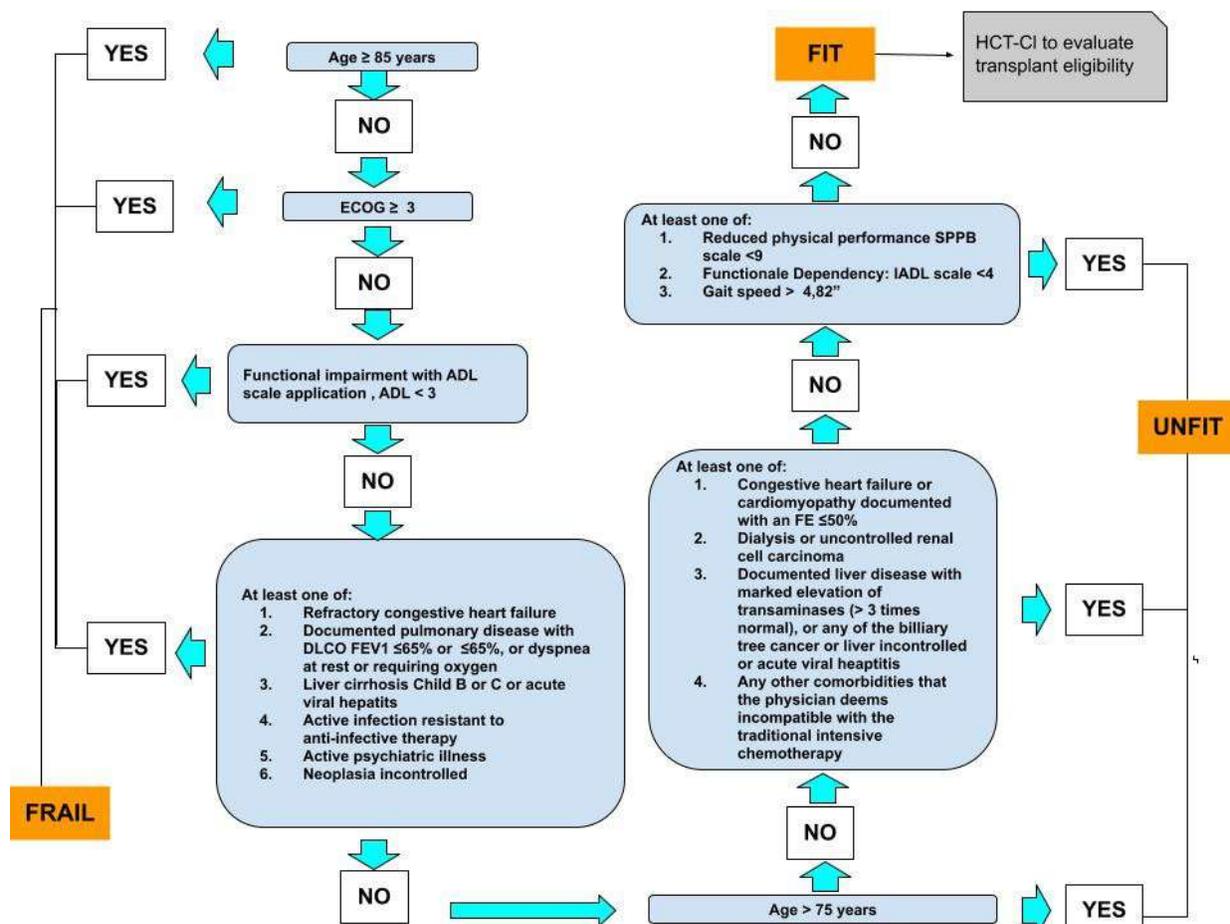
Infine, la probabilità di remissione completa (RC) e di mortalità precoce in seguito a TI può essere calcolata utilizzando scoring tool web-based, reperibili ai siti <http://www.aml-score.org/><sup>57</sup> o

<https://trmcalculator.fredhutch.org>.<sup>58</sup>

Gli esperti concordano che, in ultima analisi, anche se il giudizio sulla fitness del singolo paziente alla TI rimane arbitrario, l'utilizzo dei diversi parametri di età, PS, score di comorbidità e VMG contribuisce ad una maggiore obiettività nella valutazione finale, facilitando la scelta terapeutica e la comunicazione con il paziente e la famiglia. Per facilitare l'orientamento del clinico nella varietà dei test a disposizione, seppur consapevole dell'assenza di validazione prospettica, il panel suggerisce l'utilizzo di un algoritmo adattato da Riva et al.<sup>59</sup> come da Figura 1.

*Figura 1: Algoritmo per la valutazione della fitness del paziente  $\geq 60$  anni alla terapia antileucemica.*

*La valutazione della fitness dovrebbe essere eseguita considerando le condizioni del paziente nelle 2 settimane antecedenti al sospetto della malattia ematologica e distinguendo i problemi acuti risolvibili in 2 settimane da quelli pre-esistenti e non risolvibili. In particolare, per le infezioni refrattarie, la valutazione della fitness dovrebbe essere valutata solo dopo una terapia anti-infettiva adeguata per tipologia e durata.*



## INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

### Comunicazione con il paziente di età $\geq 60$ 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  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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

Comunicare una diagnosi non è un mero atto burocratico ed è giusto catalogare questa attività medica molto importante come un'attività di tipo complesso.

Una comunicazione efficace è un aspetto fondamentale nella relazione medico-paziente che spesso viene penalizzato per scarsa disponibilità di tempo, di spazi adeguati e di adeguata formazione del personale sanitario. Quest'ultimo punto appare particolarmente rilevante alla luce del passaggio da una medicina "paternalistica" ad una medicina basata su modelli di "shared decision-making" e di "patient-centered communication" in cui l'abilità del medico a comunicare chiaramente ed efficacemente le "cattive notizie" utilizzando il linguaggio verbale e non verbale è di cruciale importanza per stabilire il legame empatico che è premessa necessaria all'alleanza medico-paziente.<sup>60,61</sup> In una recente review sono state analizzate alcune problematiche generalmente riscontrate nella comunicazione tra medico e paziente con neoplasia avanzata, le quali possono essere risolte tramite l'acquisizione di competenze specifiche (skills) dettagliate nell'articolo.<sup>62</sup>

Pertanto, con la premessa che le abilità comunicative possono essere insegnate e apprese, negli ultimi anni diverse organizzazioni sanitarie hanno cominciato ad implementare corsi di training comunicativo con lo scopo di aumentare la soddisfazione del paziente per le cure ricevute.<sup>63,64</sup>

Alcuni aspetti della comunicazione sono specifici e pertinenti alla popolazione anziana.

Il medico è chiamato infatti ad accertare preliminarmente l'effettiva capacità del paziente di comprendere la diagnosi e di orientarsi nel processo decisionale. In quest'ottica il paziente deve dimostrare, preliminarmente alla decisione terapeutica, la comprensione delle rilevanti informazioni relative alle alternative terapeutiche e la loro contestualizzazione nella propria situazione personale e sociale.

Compito del clinico è di verificare, prima di formalizzare la decisione terapeutica, la coerenza di quest'ultima con i valori e le aspettative del paziente.

Nel paziente anziano la comunicazione della prognosi della malattia e del rischio di tossicità sono aspetti particolarmente critici. Il paziente infatti tende a sovrastimare sia le possibilità di guarigione che il rischio di mortalità secondario alla terapia con il rischio di un disallineamento nella comunicazione medico-paziente.<sup>65</sup>

Un ruolo fondamentale nel processo diagnostico e decisionale è svolto dal supporto prossimo al paziente (caregiver) a cui verrà demandata non solo la comprensione della situazione particolarmente nel caso il paziente presenti limiti nel processo decisionale ma anche più generalmente la gestione emotiva e fisica del paziente stesso.<sup>66</sup>

Il medico deve quindi essere preparato a domande che il paziente o il caregiver possono rivolgergli come:

- Che tipo di trattamento pensate sia necessario per la mia malattia?
- Pensate di utilizzare un protocollo standard o sperimentale?
- Quante volte e per quanto tempo dovrò fare visite e controlli?
- Quali effetti collaterali devo attendermi dal trattamento?
- Cosa si può fare per aiutarmi a sopportare gli effetti collaterali?
- Dovrò rinunciare a tutte le mie attività giornaliere?
- Che terapie è possibile fare in caso di recidiva?
- Quanto tempo mi resta da vivere?

Il paziente o il caregiver possono scrivere o registrare le risposte fornite dal medico e rivederle/ascoltarle successivamente. Il supporto del caregiver e della famiglia al paziente anziano è di fondamentale importanza sia dal punto di vista psicologico che dal punto di vista pratico (organizzazione degli appuntamenti, somministrazione di eventuali farmaci orali, aiuto nelle pulizie etc.).

Il trattamento di una LAM nel paziente  $\geq 60$  anni può comportare, maggiormente rispetto al paziente più giovane, un rapido cambiamento dagli obiettivi di cura e di prolungamento della sopravvivenza a considerazioni di fine vita.

Dati derivanti da trials randomizzati suggeriscono l'utilità dell'integrazione dell'approccio palliativo nei pazienti sottoposti a regimi intensivi come la chemioterapia di induzione o il trapianto di cellule staminali,<sup>67,68</sup> in linea con la definizione WHO di terapia palliativa come terapia rivolta a pazienti con malattia potenzialmente fatale.<sup>69</sup>

Uno studio italiano osservazionale retrospettivo su 215 pazienti con LAM avviati a cure palliative ha dimostrato che un approccio precoce permette di ottenere degli indicatori di qualità di cura superiori rispetto ad un riferimento tardivo, confermando l'importanza di una integrazione delle cure palliative nei pazienti con LAM già nel setting outpatient.<sup>70</sup> Comparando l'attitudine di oncologi ed ematologi relativamente al riferimento del paziente alla terapia palliativa, i secondi mostrano una propensione minore al coinvolgimento del team di cure palliative, motivata dal timore che il paziente perda la speranza.<sup>71,72</sup> In linea con la definizione e raccomandazioni della Società Europea di Terapia palliativa<sup>73</sup> e in armonia con l'approvazione dal parte del Parlamento Italiano della legge 22 dicembre 2017, n. 219 "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento",<sup>74</sup> entrata in vigore in data 31/01/2018 ([www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it)), la pianificazione anticipata delle cure (PAC) è uno strumento che consente ai pazienti di definire gli obiettivi e le preferenze circa futuri trattamenti sanitari e cure, di parlare di questi con la famiglia e i sanitari curanti, di identificare un fiduciario che li rappresenti nel momento in cui diventassero incapaci di prendere in prima persona una decisione (vedi Tabella 6).<sup>75</sup>

Per gli aspetti più tecnici della comunicazione con il paziente di età  $\geq 60$  anni si rimanda alla LG NCCN versione 2/2022 sulla gestione del paziente di età  $\geq 60$  anni oncologico.<sup>76</sup>

Tabella 6: Elementi costitutivi raccomandati della Pianificazione anticipata delle cure (PAC)

Il processo della PAC comprende l'esplorazione di quanto la persona ha compreso in merito alla PAC e l'esplorazione degli obiettivi, elementi costitutivi, benefici, limitazioni e valore legale della PAC
La PAC dovrebbe essere adattata alla disponibilità del soggetto ad intraprendere il processo di PAC
La PAC comprende l'esplorazione delle esperienze individuali legate allo stato di salute, conoscenze, preoccupazioni e valori personali relativi alle dimensioni fisiche, psicologiche, sociali e spirituali
La PAC include l'esplorazione degli obiettivi delle cure future
Quando appropriato la PAC comprende la comunicazione di informazioni relative alla diagnosi, al percorso di malattia, alla prognosi, ai vantaggi e svantaggi di possibili trattamenti e alternative di cura
La PAC può comprendere il chiarimento rispetto agli obiettivi e alle preferenze per futuri trattamenti e cure; se opportuno, questo include l'esplorazione di quanto siano realistici tali obiettivi e preferenze
La PAC include il prendere in considerazione l'opzione di nominare un fiduciario e il suo ruolo come persona che potrà agire in nome del soggetto quando questo sarà incapace di esprimere le proprie preferenze, in accordo con le legislazioni locali
La PAC comprende l'esplorazione di quanto la persona permetta al fiduciario di discostarsi dalle preferenze espresse in precedenza, considerando le condizioni cliniche nel momento in cui il fiduciario formulerà preferenze al posto della persona stessa
La PAC può comprendere la designazione di un fiduciario e la relativa documentazione di nomina
La PAC include l'informazione sulla possibilità di formulare direttive anticipate (che sono un documento che registra i valori, gli obiettivi e le preferenze che devono essere prese in considerazione nel momento in cui il soggetto diviene incapace di esprimersi) e del loro ruolo in accordo con le legislazioni locali
La PAC può comprendere la stesura di direttive anticipate
La PAC include l'invito alla persona di consegnare ai familiari e ai sanitari una copia delle direttive anticipate

#### QUESITO 1A

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica, è preferibile una terapia antileucemica intensiva o la migliore terapia di supporto?

#### QUESITO 1B

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica, è preferibile una terapia antileucemica meno intensiva o la migliore terapia di supporto?

## **RACCOMANDAZIONE 1**

Nei pazienti  $\geq 60$  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).

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione forte per l'intervento, 2 non votanti (astenuti)

### **SINTESI DELL'EVIDENZA**

I profili di evidenza relativi a efficacia ed effetti collaterali sono basati su un totale di 15 studi. Diciotto studi sono stati esclusi dalla meta-analisi a causa della mancanza di dati su esiti giudicati prioritari dal panel di esperti. Con l'eccezione di 2 studi randomizzati controllati, la restante evidenza è ricavata da 13 studi osservazionali. Si specifica che nel trial randomizzato che ha confrontato la monoterapia con azacitidina con le migliori alternative terapeutiche disponibili, i pazienti sono stati preselezionati dai medici che li avevano in cura come candidati appropriati per la TI, TmI e terapia di supporto (TdS) e poi randomizzati tra il trattamento preselezionato di cura convenzionale o l'azacitidina. All'interno di questo studio, i pazienti preselezionati per la TmI e poi randomizzati a ricevere l'azacitidina o la TdS sono stati utilizzati per l'analisi come dati randomizzati; invece, i dati derivanti dal confronto tra il gruppo di pazienti trattati con TI ed i pazienti gestiti con TdS sono stati considerati come confronto osservazionale, in quanto i pazienti non sono stati sottoposti a una randomizzazione formale. Undici studi, tutti classificati come osservazionali, hanno affrontato il confronto tra la TI e la TdS. Questi studi hanno fornito evidenze per la mortalità e gli eventi avversi gravi. Dieci studi hanno affrontato il confronto tra la TmI e la TdS. Questi studi hanno fornito evidenze per la mortalità, l'ospedalizzazione e gli eventi avversi gravi.

Il panel ha giudicato che complessivamente la terapia antileucemica (TI e TmI), rispetto alla TdS, fornisce un beneficio.

Relativamente al confronto tra la TI e la TdS, un'evidenza di bassa qualità suggerisce che il rischio di morte potrebbe essere ridotto del 64% rispetto ai pazienti trattati con TdS (HR, 0,36; IC 95%, 0,26-0,50). In particolare, evidenze di bassa qualità suggeriscono che il rischio di morte a 30 giorni, a 6 mesi e a 1 anno sia inferiore per i pazienti trattati con TI rispetto ai pazienti trattati con TdS (rischio relativo [RR] 0,28 [IC 95%: 0,14-0,58] a 30 giorni, 0,57 [IC 95%: 0,45-0,72] a 6 mesi, e 0,69 [IC 95%: 0,60-0,80] a 1 anno).

Evidenze di qualità moderata derivanti da studi clinici randomizzati e di bassa qualità derivanti da studi osservazionali suggeriscono che il rischio di morte nel tempo potrebbe essere ridotto del 26% nei pazienti trattati con TmI rispetto ai pazienti

trattati con TdS (HR 0,74 [IC 95%: 0,60-0,91] per gli studi randomizzati e 0,22 [IC 95%: 0,16-0,29] per gli studi osservazionali). Evidenze di qualità molto bassa suggeriscono che il rischio di morte a 30 giorni nei pazienti trattati con TmI sia inferiore rispetto ai pazienti trattati con TdS (RR, 0,45; IC 95%: 0,25-0,81) mentre evidenze di qualità moderata suggeriscono che il rischio di morte a 6 mesi possa essere ridotto del 24% nel gruppo di pazienti trattati con TmI rispetto ai pazienti trattati con TdS (RR, 0,76; IC 95%: 0,63-0,92) e 1 anno (RR, 0,85; IC 95%: 0,77-0,94).

Considerando la qualità delle evidenze, i dati disponibili confermano che qualsiasi terapia è meglio di nessuna terapia, se l'obiettivo è il prolungamento della vita, anche in una coorte di pazienti più anziani e meno "fit". Il complesso delle evidenze disponibili dimostra che, con un'attenta valutazione da parte dei medici sulla tolleranza dei pazienti ad una terapia più o meno intensiva, il trattamento attivo prolunga la sopravvivenza anche dei pazienti più anziani affetti da LAM. Infatti, la principale causa di morte in questa popolazione è la leucemia piuttosto che le complicanze legate al trattamento.

Per quanto riguarda gli studi osservazionali, il panel segnala un probabile bias di selezione che ha contribuito ai benefici per i pazienti trattati con terapia antileucemica rispetto a quelli trattati con TdS.

Relativamente agli effetti avversi non desiderabili, nel confronto tra la TI e la TdS, evidenze di bassa qualità indicano un maggior rischio di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con TI rispetto a quelli trattati con TdS (RR 1,13; IC 95%: 0,57-2,21); nel confronto tra TmI e TdS, evidenze di qualità molto bassa suggeriscono un aumentato rischio di neutropenia febbrile e polmonite nei pazienti trattati con TmI rispetto al gruppo trattato con TdS.

Tre studi hanno analizzato i valori e le preferenze dei pazienti, mostrando che i pazienti valorizzano fortemente l'ottenimento della RC (mediana dello stato di salute: 0,70 su una scala da 0 a 1, dove 0 è morto e 1 è totalmente sano) e assegnano una valenza molto negativa alla ricaduta (lo stato di salute e l'utilità variavano da 0,10 a 0,50 negli studi). Il panel ha giudicato che i pazienti probabilmente attribuiscono un valore elevato ai potenziali benefici del trattamento, così come alla disponibilità di un trattamento, anche quando non c'è certezza sui benefici. Non sono state invece trovate evidenze da studi relative al costo, al rapporto costo-efficacia e alla fattibilità applicabili al contesto in esame. Un singolo studio ha fornito dati sull'accettabilità della terapia antileucemica, suggerendo che il valore del ricevere la terapia si collochi a 0,50 su una scala dello stato di salute. I dati a disposizione indicano pertanto che i pazienti adulti anziani complessivamente mostrano una preferenza per il trattamento.

Non sono disponibili dati riguardanti i costi del trattamento rispetto alla TdS, che tuttavia sono stati considerati significativi e variabili in entrambi gli scenari.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 1](#)

## GIUSTIFICAZIONI

Il panel ha concluso che esiste un chiaro beneficio della terapia antileucemica rispetto alla TdS nei pazienti adulti di età  $\geq 60$  anni con AML candidati alla terapia. Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato ai potenziali benefici della terapia antileucemica rispetto alla TdS per quanto riguarda la mortalità. La qualità globale delle evidenze è moderata per il confronto tra la TmI e la TdS e bassa per il confronto tra TI e TdS. Poiché non vi sono evidenze né vi è motivo per supporre che la TmI sia più efficace della TI rispetto alla TdS, la qualità complessiva delle prove per questa raccomandazione è stata giudicata moderata.

Questa raccomandazione si applica ai pazienti candidati alla TI e TmI: il panel è concorde sul principio che la definizione di un "candidato" per la terapia antileucemica debba includere un'attenta considerazione degli obiettivi e dei valori del paziente.

Il panel ha giudicato che l'evidenza disponibile debba indurre i clinici a considerare con confidenza il trattamento nei pazienti di età  $\geq 60$  anni con LAM, pur mantenendo la consapevolezza che il rapporto rischio/beneficio possa essere meno favorevole nelle fasce più estreme di età e di fragilità.

## 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.<sup>77, 78, 79, 80</sup>

## INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

## Gestione della LAM con grave iperleucocitosi

1. Nel paziente  $\geq 60$  anni *fit* con diagnosi di LAM iperleucocitotica e *con sintomi da leucostasi*, il panel raccomanda l'immediato avvio di una chemioterapia intensiva senza aspettare l'esito degli esami citogenetici e molecolari.
2. Nel paziente  $\geq 60$  anni *fit* con diagnosi di LAM iperleucocitotica *e con sintomi da leucostasi e con necessit  clinica di ritardare la chemioterapia intensiva*, il panel raccomanda la terapia con idrossiurea ad un dosaggio di 2-4 g ogni 12 ore. In ragione dell'elevata mortalit  precoce in questo gruppo di pazienti il panel suggerisce, a seconda della fattibilit , di considerare una leucaferesi aggiuntiva. Nei pazienti poco responsivi alla terapia con idrossiurea il panel suggerisce una singola somministrazione di ARA-C a dosi intermedie (1-2 g).
3. Nel paziente  $\geq 60$  anni *fit* con diagnosi di LAM iperleucocitotica *asintomatica*, il panel suggerisce la terapia con idrossiurea ad un dosaggio di 2-4 g ogni 12 h in attesa della definizione citogenetica e molecolare della LAM. Nei pazienti poco responsivi alla terapia con idrossiurea il panel suggerisce una singola somministrazione di ARA-C a dosi intermedie (1-2 g).
4. Nel paziente  $\geq 60$  anni *unfit* con diagnosi di LAM iperleucocitotica *con sintomi da leucostasi e candidato a terapia di combinazione con agenti ipometilanti e Venetoclax*, il panel raccomanda la terapia iniziale con idrossiurea ad un dosaggio di 2-4 g ogni 12 h con l'obiettivo di ridurre la conta leucocitaria ad un valore di WBC  $<25.000/\text{mmc}$ . In ragione dell'elevata mortalit  precoce in questo gruppo di pazienti il panel suggerisce, a seconda della fattibilit , di considerare una leucaferesi aggiuntiva. Nei pazienti poco responsivi alla terapia con idrossiurea il panel suggerisce una singola somministrazione di ARA-C a dosi intermedie (1-2 g).
5. Nel paziente  $\geq 60$  anni *unfit* con diagnosi di LAM iperleucocitotica *senza sintomi da leucostasi e candidato a terapia di combinazione con agenti ipometilanti e Venetoclax*, il panel raccomanda la terapia iniziale con idrossiurea ad un dosaggio di 2-4 g ogni 12 h con l'obiettivo di ridurre la conta leucocitaria ad un valore di WBC  $<25.000/\text{mmc}$ . Nei pazienti poco responsivi alla terapia con idrossiurea il panel suggerisce una singola somministrazione di ARA-C a dosi intermedie (1-2 g).

6. Nel paziente  $\geq 60$  anni *unfit* con diagnosi di LAM iperleucocitotica e *candidato a terapia di supporto* il panel suggerisce la terapia con idrossiurea ad un dosaggio di 2-4 g ogni 12 h. Pur considerando l'elevata mortalità precoce in questo gruppo di pazienti il panel suggerisce l'astensione dalla leucaferesi aggiuntiva.

7. Il panel suggerisce che, per la corretta gestione della profilassi e terapia della sindrome da lisi tumorale il Centro ematologico segua un protocollo con definizione della tipologia e tempistica degli esami di controllo e del supporto farmacologico.

L'iperleucocitosi, definita come conta leucocitaria  $> 50$  or  $100 \times 10^9/L$ , è presente nel 5-20% dei nuovi casi di LAM e si associa ad un aumentato rischio di sindrome da lisi tumorale, di coagulopatia intravascolare disseminata e di leucostasi.<sup>81</sup>

La mortalità precoce in questo gruppo di pazienti è più alta rispetto alla LAM non iperleucocitotica con percentuali che vanno dall'8% nelle prime 24 h al 20% nella prima settimana. Clinicamente, nella LAM, la diagnosi di leucostasi è compatibile in presenza di iperleucocitosi, alterazioni polmonari e/o neurologiche. Lo spettro dei sintomi comprende insufficienza respiratoria, dolore toracico, cefalea, sintomi neurologici focali, priapismo, ischemia intestinale e insufficienza renale acuta. Le principali cause di morte sono l'emorragia, gli eventi tromboembolici, le complicanze neurologiche, polmonari e renali.<sup>82, 83</sup>

La terapia della iperleucocitosi sintomatica si basa sull'urgente citoriduzione con chemioterapia intensiva, idrossiurea o dosi intermedie di ARA-C. Il ruolo della leucaferesi è dibattuto ma allo stato attuale non c'è evidenza di un suo ruolo nella riduzione della mortalità precoce.<sup>84, 85, 86</sup>

L'American Society for Apheresis (ASFA) suggerisce nei pazienti con complicazioni la leucaferesi terapeutica come seconda linea in aggiunta alla chemioterapia.<sup>87</sup>

Anche se l'idrossiurea è comunemente usata pre-trattamento con lo scopo di ridurre l'incidenza della sindrome da lisi tumorale, non c'è evidenza che questo approccio sia superiore all'immediata chemioterapia intensiva.<sup>84</sup>

Le linee guida NCCN, suggeriscono infine che, nei pazienti non responsivi a idrossiurea, una singola somministrazione di ARA-C a dosi intermedie (1-2 g) possa essere utilizzata in attesa dei risultati citogenetici e molecolari.<sup>5</sup>

## QUESITO 2

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili ad una terapia antileucemica intensiva, è preferibile terapia antileucemica intensiva o una terapia antileucemica meno intensiva?

## RACCOMANDAZIONE 2

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

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione forte per l'intervento, 2 non votanti (astenuti)

## SINTESI DELL'EVIDENZA

La ricerca sistematica ha evidenziato 21 pubblicazioni per un totale di 20 trials, la maggior parte dei quali osservazionali. Nell'unico RCT identificato, i pazienti sono stati randomizzati in un braccio di controllo standard verso un braccio di controllo sperimentale con azacitidina in monoterapia. Nel braccio di controllo i pazienti sono stati preselezionati dal medico per la TI, una TmI o la TdS. Gli studi hanno fornito dati relativi a mortalità, trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche, eventi avversi gravi.

Evidenze di qualità molto bassa suggeriscono che i pazienti che ricevono una TI abbiano una sopravvivenza globale inferiore a quelli che ricevono una TmI (HR, 0,78; IC 95%: 0,69-0,89) e un ridotto rischio di morte ad 1 anno (RR 0,93; IC 95%: 0,85-1,01). Evidenze di bassa qualità suggeriscono che i pazienti trattati con TI hanno una maggiore probabilità di ricevere un trapianto allogenico rispetto a quelli trattati con TmI (RR 6,65; IC 95%: 4,13-10,71). Tuttavia è da rilevare che non sono

disponibili studi randomizzati che abbiano valutato se pazienti  $\geq 60$  anni considerati idonei alla TI abbiano effettivamente risultati superiori rispetto a pazienti simili trattati con TmI.

Evidenze di qualità molto bassa suggeriscono che nei primi 2 anni i pazienti trattati con TI potrebbero avere meno probabilità di contrarre una polmonite (RR, 0,25; IC 95%: 0,06-0,98) ma un rischio maggiore di eventi avversi correlati al trattamento, in particolare durante la fase di induzione della terapia (RR, 1,34; IC 95%: 1,03-1,75),<sup>79</sup> e di essere ospedalizzati più a lungo (differenza media, 6,84 giorni; IC 95%: 3,44-10,24), rispetto ai pazienti trattati con TmI. È stato osservato che la maggiore necessità di ospedalizzazione per i pazienti trattati con TI rappresenta un carico aggiuntivo per il paziente e il SSN. Di contro, l'esposizione alla TI è molto più breve rispetto ai cicli continui di TmI, per cui la TmI continua potrebbe risultare di difficile tolleranza per i pazienti dal punto di vista psicologico, fisico e finanziario.

Tre studi hanno analizzato i valori e le preferenze dei pazienti, mostrando che i pazienti valorizzano fortemente l'ottenimento della RC (mediana dello stato di salute: 0,70 su una scala da 0 a 1, dove 0 è morto e 1 è totalmente sano) e assegnano una valenza molto negativa alla ricaduta (lo stato di salute e l'utilità variavano da 0,10 a 0,50 negli studi). Il panel ha giudicato che i pazienti probabilmente attribuiscono un valore elevato ai potenziali benefici del trattamento, così come alla disponibilità di un trattamento, anche quando non c'è certezza sui benefici.

#### [Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 2](#)

#### GIUSTIFICAZIONE

In base all'evidenza disponibile, il panel ha considerato plausibile un beneficio netto della TI rispetto alla TmI negli adulti  $\geq 60$  anni con AML candidabili alla TI. Questa raccomandazione attribuisce un valore elevato ai potenziali benefici della TI rispetto alla TmI. Infatti, anche se le evidenze a favore della TI sono di qualità bassa o molto bassa, non ci sono evidenze di qualità superiore che la TmI ottenga risultati superiori alla TI. La confidenza di tale affermazione è accresciuta nel contesto prescrittivo italiano dove, al momento, le uniche tipologie di TmI rimborsabili per pazienti candidabili a TI sono l'azacitidina in monoterapia e la citarabina a basse dosi: il panel ha optato pertanto per una raccomandazione forte a favore della TI.

L'evidenza raccolta ha incluso solo pazienti con prognosi intermedia e sfavorevole. A causa del modo in cui gli studi sono stati riportati, non è stato possibile analizzare separatamente questi sottogruppi: anche se i risultati della ricerca sistematica non sembrano indicare differenze, il panel ritiene che RCT e/o studi osservazionali con adeguate analisi di sottogruppo e/o revisioni sistematiche con dati sui singoli pazienti possano in futuro contribuire a informare più adeguatamente tale quesito.

### QUESITO 3

Per pazienti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi non candidati ad allotrapianto in remissione completa dopo almeno un ciclo di terapia antileucemica intensiva, è preferibile ricevere una terapia post-remissione o nessuna terapia?

### RACCOMANDAZIONE 3

Nei pazienti  $\geq 60$  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 (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

VOTAZIONE PANEL: 4 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento, 3 a favore di raccomandazione forte per l'intervento, 2 non votanti (astenuti)

### SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica ha identificato 12 studi che hanno considerato diverse strategie di terapia postremissione. In 2 studi, un ciclo di terapia di consolidamento (confronto #1) è stato confrontato con l'osservazione. Nello specifico un RCT è risultato informativo sulla mortalità e il tempo alla recidiva in 297 partecipanti e uno studio osservazionale ha riportato il tempo alla recidiva in 132 partecipanti. In 1 studio osservazionale sono stati riportati 48 pazienti che hanno ricevuto 1 ciclo di consolidamento più 1 ciclo di terapia postremissione con gemtuzumab ozogamicin (GO) o 1 ciclo di terapia di consolidamento più trapianto autologo (confronto #2). In 4 studi, di cui 3 RCT con 258 partecipanti e 1 studio osservazionale con 126 pazienti, è stata confrontata la mortalità e il tempo alla recidiva tra i pazienti che hanno ricevuto 1 o 2 cicli di terapia di consolidamento (confronto #3). In 1 RCT, i ricercatori hanno confrontato i risultati di 6 cicli di terapia ambulatoriale postremissione con quelli di 1 ciclo di terapia di consolidamento in 164 partecipanti (confronto #4). In 1 RCT, i ricercatori hanno confrontato 3 cicli di terapia postremissione con quelli di 2 cicli di consolidamento più trapianto autologo in 25 partecipanti (confronto #5). In 1 RCT, i ricercatori hanno confrontato 3 cicli di terapia postremissione con GO verso nessuna terapia in 232 partecipanti (confronto #6). In 2 studi osservazionali, i ricercatori hanno confrontato il trapianto autologo verso nessuna terapia in 503

pazienti (confronto # 7). In 1 RCT con 472 partecipanti, i ricercatori hanno valutato l'impatto sulla OS dell'assunzione di azacitidina orale confrontata con placebo, somministrati dopo sola terapia d'induzione (nel 20% dei casi) o dopo cicli di consolidamento (nel restante 80% dei casi). L'azacitidina orale o il placebo sono stati somministrati fino a progressione o tossicità (confronto #8).

Globalmente, i pazienti trattati con più terapia postremissione sembrano ottenere migliori risultati dei pazienti trattati con meno terapia postremissione. Evidenze di qualità moderata suggeriscono che i pazienti trattati con 1 ciclo di consolidamento abbiano una mortalità inferiore (RR 0,96; IC 95%, 0,89-1,03), una mediana di sopravvivenza più lunga di 3 mesi e una mediana di tempo alla recidiva maggiore di 1 mese rispetto ai pazienti che non ricevono il consolidamento.

Evidenze di bassa qualità suggeriscono che i pazienti trattati per 6 mesi con terapia ambulatoriale post-remissione (consistente in una chemioterapia a bassa dose) potrebbero avere un rischio di mortalità ridotto del 37% (HR 0,63, IC 95%: 0,64-1,07) e un rischio di recidiva ridotto del 34% (evidenza di qualità moderata; HR 0,66; IC 95%: 0,44-1) rispetto ai pazienti trattati con 1 ciclo di terapia intensiva di consolidamento in regime di ricovero. Evidenze di qualità moderata suggeriscono che il rischio di neutropenia febbrile possa essere inferiore con 6 cicli di terapia ambulatoriale postremissione (RR 0,39; IC 95%: 0,30-0,52).

Evidenze di bassa qualità suggeriscono che i pazienti non trattati con terapia postremissione possano avere una mortalità più alta di quelli trattati con 3 cicli di GO (RR 1,05; IC 95%: 0,89-1,24).

Evidenze di qualità molto bassa suggeriscono infine che i pazienti non trattati con terapia di consolidamento possano avere un rischio maggiore di morte (RR 1.75; IC 95%: 0.96-3.20) e un rischio maggiore di recidiva (RR 2.24) rispetto ai pazienti trattati con trapianto autologo.

Evidenze di alta qualità indicano che i pazienti trattati post-remissione con cicli di azacitidina orale (fino a progressione o tossicità) hanno un rischio di mortalità ridotto del 34% (HR 0,66, IC 95%: 0,53 – 0,83) e un rischio di recidiva ridotto del 35% (HR 0,66; IC 95%: 0,52 – 0,81) rispetto ai pazienti senza nessuna terapia post-remissione. Evidenze di qualità moderata suggeriscono che la qualità di vita non sia significativamente differente tra i pazienti trattati con azacitidina orale e quelli senza nessuna terapia post-remissione. In questo studio è stata riportata una maggior frequenza di eventi avversi seri per il gruppo trattato con azacitidina orale (72%) rispetto al placebo (63%), in particolare maggiore neutropenia grave (41% vs 24%) e sintomi gastrointestinali (nausea, vomito diarrea); tuttavia la maggior frequenza degli eventi avversi può dipendere dal maggior tempo di misurazione nel gruppo di intervento vs confronto (12 cicli vs 6 cicli, rispettivamente).

Globalmente, evidenze di qualità molto bassa suggeriscono la possibilità di maggiori eventi avversi conseguenti ad una maggiore terapia postremissione rispetto a una minore terapia postremissione. Inoltre, i pazienti che ricevono più terapia postremissione hanno il carico aggiuntivo di tali terapie.

Tre studi (già citati in precedenza) supportano il valore positivo attribuito dai pazienti al raggiungimento della CR e quello negativo associato al rischio di ricaduta della malattia. In 2 di questi studi, è stato inoltre indagato il gradimento dei pazienti al ricevere una terapia post-remissione. Da quest'analisi è risultato che lo stato di salute mediano attribuito alla terapia di consolidamento in una scala da 0 (morte) a 1 (benessere completo) variava da 0,47 a 0,70. Non sono emersi studi riguardanti i costi e la fattibilità per il quesito di interesse.

Il panel ha concluso che la terapia postremissione è un approccio terapeutico benefico e che probabilmente è accettabile per i pazienti, le loro famiglie e gli operatori sanitari.

La terapia di consolidamento post-remissione con GO è off-label in Italia. La terapia con azacitidina orale non è ancora rimborsabile dal SSN, tuttavia tale limitazione relativa alla fattibilità potrebbe cadere nel prossimo futuro.

### [Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 3](#)

#### GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha giudicato che ci possa essere un beneficio della terapia postremissione rispetto all'osservazione negli adulti  $\geq 60$  anni con AML che ottengono la CR dopo almeno un singolo ciclo di TI e che non siano candidati all'allogtrapianto. Le opzioni di terapia post-remissione valutate comprendono: ulteriori cicli di terapia di consolidamento con chemioterapia intensiva (da 1 a 3), 6 cicli di chemioterapia a bassa intensità somministrata in regime ambulatoriale, cicli con GO (da 1 a 3 cicli), il trapianto autologo di cellule staminali, cicli con azacitidina orale da proseguirsi fino a progressione o tossicità. Il panel ha sottolineato che la terapia post-remissione con azacitidina orale è supportata da evidenze di qualità migliore rispetto alle altre opzioni e che pertanto è verosimile che tale trattamento possa comportare un beneficio netto se applicato ai pazienti che ottengono una remissione dopo almeno un ciclo di TI e che non sono candidati a trapianto allogenico; a tale proposito si sottolinea che, nello studio registrativo, nella maggior parte dei casi (80%) il trattamento di mantenimento era stato somministrato dopo aver ricevuto uno o più cicli di consolidamento .

Il panel ha inoltre sottolineato che, per il sottogruppo di pazienti con LAM a rischio citogenetico favorevole (con alterazioni CBF) eleggibile a TI e in remissione completa dopo terapia di induzione, i dati derivanti da studi in pazienti non anziani

suggeriscono un maggiore e più evidente beneficio di un consolidamento con cicli di chemioterapia comprendente citosina arabinoside a dosi  $\geq 1 \text{ g/m}^2$  e/o trapianto autologo rispetto a minore terapia post-remissionale.<sup>88,89,90</sup> Pertanto, in tale sottogruppo, ammessa l'eleggibilità a tali regimi di consolidamento, la raccomandazione ad eseguire le terapie post-remissione sopracitate dovrebbe essere considerata di grado forte.

Il panel raccomanda che, oltre alle discussioni con i pazienti sul prolungamento della sopravvivenza e sulla mortalità secondari a qualsiasi modalità di postremissione, le decisioni sul trattamento postremissione includano la valutazione relativa alle aspettative del paziente, alle circostanze sociali del paziente, all'impatto sulla qualità della vita del paziente e alla disponibilità del supporto familiare.

Il panel ha evidenziato la necessità di studi prospettici standardizzati per informare questa raccomandazione. La definizione di "postremissione" e i regimi terapeutici variano considerevolmente da un contesto all'altro, il che si riflette negli studi utilizzati per informare questa raccomandazione. Inoltre, man mano che nuove terapie vengono introdotte nel trattamento di prima linea dei pazienti adulti anziani con LAM, bisogna considerare l'uso di tali agenti oltre l'induzione della remissione. Il panel considera una priorità e un'opportunità progettare e condurre studi clinici che identifichino la migliore strategia/strategie post-remissione.

#### INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

##### **Ruolo del monitoraggio della malattia misurabile minima nel paziente adulto $\geq 60$ anni con LAM avviato a trattamento antileucemico intensivo**

Il panel concorda che, in corso di trattamento antileucemico intensivo, il monitoraggio della malattia misurabile minima (MMM) è raccomandato di routine secondo le indicazioni del consenso ELN 2021 (Figura 2).<sup>91</sup>

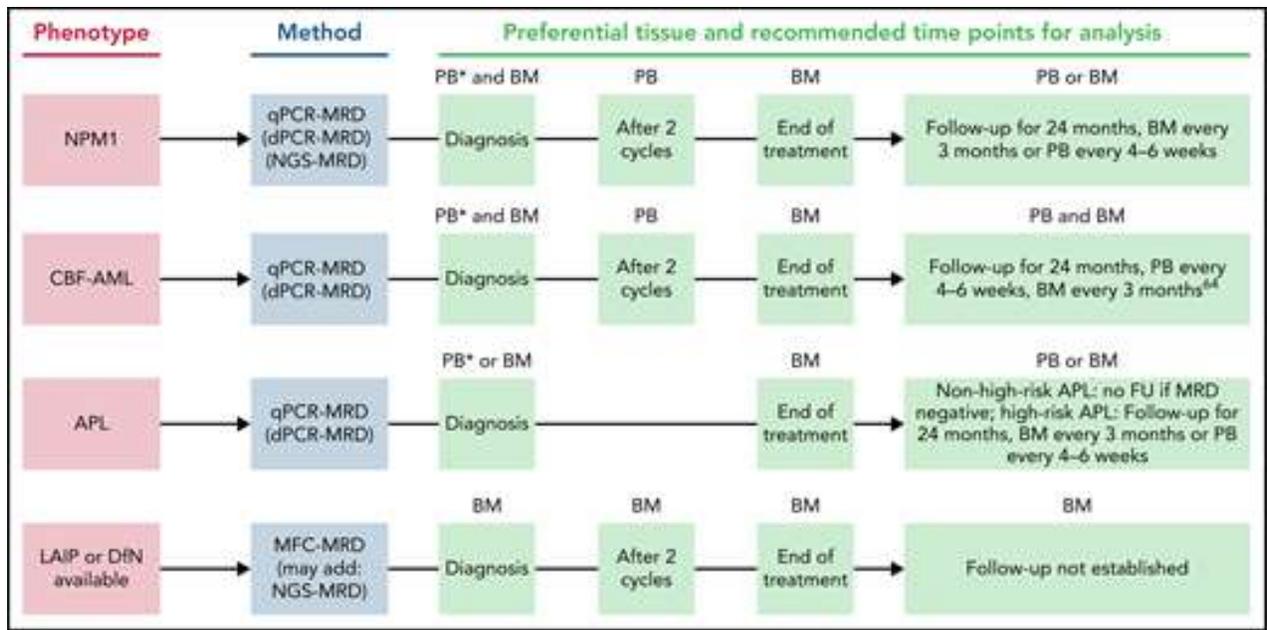


Figura 2: Algoritmo per la valutazione della malattia minima misurabile (MMM) in diversi sottotipi di LAM (da Heuser et al. Blood 2021).

\* per le LAM con mutazione NPM1 e Core Binding Factor, il sangue periferico (PB) può essere utilizzato per la valutazione della MMM alla diagnosi se è presente una percentuale di blasti ≥20% nel sangue periferico. Se si utilizza la riduzione dei logaritmi come misura di risposta della MMM, dovrebbero essere analizzati sia il sangue periferico che il midollo (BM) alla diagnosi per avere entrambi i tessuti come confronto basale.

**INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA**

**Ruolo del monitoraggio della malattia misurabile minima nel paziente adulto ≥ 60 anni con LAM avviato a trattamento antileucemico non intensivo**

Il panel concorda che, in corso di trattamento antileucemico non intensivo, il monitoraggio della malattia misurabile minima (MMM) non è raccomandato di routine nella pratica clinica, al di fuori di studi clinici, in quanto non dovrebbe comportare modifiche nella gestione del paziente; può essere tuttavia effettuato in casi particolari in considerazione della dimostrata valenza prognostica.

Il ruolo del monitoraggio della “malattia misurabile minima” (MMM) nelle situazioni di erogazione di regimi “non-intensivi” è un tema che merita, nel prossimo futuro, ulteriori approfondimenti.<sup>91,92</sup> Effettivamente, tutto ciò che è ad oggi noto, in termini di peso prognostico e predittivo della MMM, è stato generato da analisi retrospettive o prospettiche condotte nel contesto di trial clinici di chemioterapia intensiva e/o trapiantologica.<sup>93</sup> È necessario

quindi tentare di colmare la lacuna di una limitata evidenza/conoscenza dell'utilità del monitoraggio della MMM nei pazienti con leucemia mieloide acuta, (LAM) trattati con regimi non intensivi.<sup>91, 93, 94</sup> Le iniziali esperienze cliniche, cui possiamo attingere dalla letteratura, suggeriscono che anche i regimi a ridotta intensità possono eradicare la MMM e che, anche in questa situazione di ridotta intensità di trattamento erogato, la MMM mantiene un suo ruolo prognostico.<sup>94, 95, 96</sup> Un'iniziale analisi è stata condotta su 97 pazienti anziani trattati con decitabina e venetoclax.<sup>95</sup> Di questi 97, 83 hanno ottenuto la Remissione Completa (RC) o la RC con incompleto recupero ematologico (RCi). Cinquantadue/83 (54%) raggiungevano una MMM negatività. La valutazione della MMM era effettuata, in citometria, dopo 1, 2 e 4 mesi di trattamento. La soglia utilizzata per discriminare i pazienti MMM positivi da quelli negativi era dello 0.1% (10-3) cellule leucemiche residue. I pazienti che raggiungevano la MMM negatività dopo 1 o 2 mesi di trattamento avevano una più lunga durata di relapse free survival (RFS) (mediana non raggiunta verso 5.2 mesi,  $p=0.04$ ) e di overall survival (OS) (mediana 25.1 mesi verso 3.9 mesi,  $P<0.0001$ ), rispetto a coloro che rimanevano positivi a questi time-points. Nel VIALE-A, studio randomizzato di fase III,<sup>97</sup> sono stati confrontati i regimi azacitidina + placebo verso azacitidina + venetoclax. Una post-hoc analysis del VIALE-A,<sup>94</sup> che si è concentrata soltanto su coloro trattati con la combinazione azacitidina+venetoclax, ha dimostrato che di 164 pazienti in RC/RCi e valutabili per lo studio della MMM, il 41% (67 pazienti) era divenuto MMM negativo mentre il 59% (97 pazienti) rimaneva MMM positivo. Anche in questo caso la MMM era misurata in citometria, con utilizzo di una soglia dello 0.1% (10-3) cellule leucemiche residue. Nei pazienti definiti MMM negativi la durata mediana della risposta, della OS e della event free survival (EFS) non erano raggiunte; al contrario nei pazienti MMM positivi queste erano di 9.7, 10.6, e 18.7 mesi. In analisi multivariata la MMM negatività era identificata come il più forte e significativo predittore di OS. Tiong e collaboratori<sup>96</sup> hanno dimostrato che 7 di 12 pazienti, ancora NPM1 positivi dopo chemioterapia d'induzione e consolidamento, ottenevano una MMM negatività (0 copie di NPM1) dopo 1-2 cicli di basse dosi ARA o azacitidina + venetoclax. Ancora più complesso risulta il corretto inquadramento del ruolo prognostico della MMM nel caso di utilizzo di terapia di mantenimento. Lo studio QUAZAR-AML001<sup>98</sup> ha valutato l'efficacia di un mantenimento con azacitidina orale (CC-486) verso placebo, somministrato dopo chemioterapia d'induzione/consolidamento in pazienti anziani, non eleggibili a trapianto allogenico. Un'analisi post-hoc dello studio<sup>99</sup> ha dimostrato che, sebbene la presenza o assenza di MMM fosse un

forte fattore prognostico indicativo di durata di OS e RFS, il beneficio in termini di OS per coloro che ricevevano CC-486 era significativamente superiore a quello di chi assumeva placebo, indipendentemente dai livelli di MMM misurati al momento dell'inizio del mantenimento. Anche in questo studio la MMM era valutata in citofluorimetria, utilizzando la soglia di 0.1% ( $10^{-3}$ ) cellule leucemiche residue. L'insieme di questi dati conferma che i nuovi approcci a bassa intensità e le terapie di mantenimento possono indurre una condizione di MMM negatività di lunga durata, il peso prognostico di questa osservazione ed il ruolo che questo dato possa avere nel pianificare approcci di "discontinuation therapy" necessitano di ulteriori studi clinici appositamente disegnati.

## 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  $\geq 60$  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 Sorrow (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.

Nei pazienti giovani affetti da LAM con indicazione consolidata al trapianto, il trapianto allogenico è l'approccio terapeutico che offre le migliori chances terapeutiche.<sup>100</sup> Tuttavia, in più del 50% dei pazienti affetti, l'esordio della leucemia acuta mieloide è dopo i 60 anni. La leucemia acuta dell'anziano è inoltre caratterizzata spesso da aspetti biologici di maggior aggressività e chemio-resistenza mentre dall'altra parte tali pazienti possono avere maggior fragilità e comorbidità.<sup>101</sup> La decisione quindi di procedere o meno al trapianto allogenico assume un ruolo sempre più importante e si carica di implicazioni fondamentali per l'outcome. La riduzione significativa della mortalità trapianto correlata delle ultime tre decadi ha portato ad un aumento significativo del trapianto nei pazienti più anziani. L'analisi di sopravvivenza mostra che l'outcome è inferiore alla controparte normale.<sup>102, 103, 104</sup>

Non esistono studi randomizzati che possano provare in modo incontrovertibile che il trapianto allogenico nel paziente di età  $\geq 60$  anni sia superiore ad altri consolidamenti post-remissionali. Tuttavia, analisi retrospettive multicentriche suggeriscono che l'effetto GVL possa essere ancora significativo e garantire una sopravvivenza libera da malattia superiore rispetto a strategie che non contemplino il trapianto.<sup>105, 106, 107, 108, 109</sup>

La decisione di procedere o meno a trapianto si basa sostanzialmente sulla differenza di outcome tra il rischio di ricaduta/morte per ricaduta in assenza di trapianto e la non relapse mortality (NRM) (strategia rischio-adattata); è noto che il trapianto riduce del 50% la possibilità di ricaduta rispetto a strategie che non lo prevedano indipendentemente dal rischio genetico della leucemia.<sup>110</sup> Quindi la stima della NRM diventa essenziale per la decisione di procedere a trapianto. Una differenza tra ricaduta/morte da malattia in assenza di strategia allotrapiantologica e la NRM di almeno il 10% rende indicato il trapianto o almeno una sua valutazione specifica e mirata, anche nella popolazione di adulti  $\geq 60$  anni. Ciò che va assolutamente evitato è che la NRM sia superiore alla ricaduta/morte da ricaduta post trapianto.

Una recente analisi retrospettiva del GITMO ha mostrato come la principale causa di fallimento dopo trapianto sia stata la ricaduta piuttosto che la NRM nel paziente con più di 60 anni, nonostante circa il 70% dei pazienti abbia comunque ricevuto un condizionamento mieloablattivo, confermando che l'età non debba essere più un limite di per sé alla candidabilità ad una terapia salvavita quale il trapianto allogenico.<sup>111</sup>

Ci sono fattori paziente-correlati, trapianto-correlati e malattia-correlati che influiscono sulla NRM e variamente considerati nei diversi scores in uso, quali il Karnofsky performance score (KPS), EBMT score, lo score di comorbidità di Sorrow (HCT-CI score), il PAM score, EASIX score, e le numerose rivisitazioni dei suddetti.<sup>112, 113, 114, 115, 116</sup> In particolare gli score KPS e HCT-CI sono considerati adatti a stimare la fitness al trapianto relativamente alle comorbidità e alle condizioni generali mentre le valutazioni geriatriche estese tendono a stimare il deterioramento delle funzioni cognitive, nutrizionali, psicosociali, dell'umore e della qualità della vita e sembrano dare un contributo aggiuntivo e indipendente dagli score di comorbidità nella stima dell'outcome.<sup>117, 118</sup>

Nessuno di questi score, sebbene alcuni validati in modo robusto, riescono tuttavia a discriminare in maniera esaustiva la fitness al trapianto e tale giudizio rimane ancora nella decisione clinica (e quindi soggettiva) del Centro trapianti che valuta il paziente. Le comorbidità infatti non comprendono il concetto di fragilità che invece è più correlato all'invecchiamento e che rimane oggi ancora difficilmente stimabile.<sup>119, 120, 121</sup> Inoltre è da sottolineare che la valutazione di fitness per la TI eseguita prima dell'induzione e quella effettuata per porre un'eventuale eleggibilità ad allotrapianto utilizzano criteri simili ma non uguali e che pertanto potrebbero risultare delle incongruità tra queste valutazioni: se da un lato è non ha senso proporre per un allotrapianto (che prevede un condizionamento con dosi di chemioterapici maggiori di una CI) un paziente che è stato escluso per una TI per ragioni di fitness, è anche vero che l'ottenimento della remissione della LAM con qualsiasi terapia può indurre un miglioramento della fitness tale da rendere proponibile per l'allotrapianto, in casi particolari, un paziente escluso per all'esordio una TI. Tali considerazioni ribadiscono l'importanza di interpretare le valutazioni degli score di fitness sempre alla luce del quadro clinico del singolo paziente.

La stima della fitness quindi si serve, con limiti oggettivi, degli strumenti sopra descritti, ma l'indicazione a trapianto deve anche tenere conto del tipo di malattia e della fase al trapianto. La fitness aiuta a stimare la NRM, insieme ad altri fattori quali il tipo di donatore, la distanza genetica, la sorgente di cellule staminali, la profilassi della graft versus-host-disease, l'intensità del condizionamento. Nella determinazione dell'indicazione a trapianto la stima della NRM è fondamentale ma non è sufficiente. Stime di NRM maggiori del 30-35% devono porre un serio limite di candidabilità a trapianto, anche in malattie molto aggressive, dove peraltro il rischio di fallimento del trapianto

stesso sono molto alte (soprattutto per l'alta incidenza di ricaduta). Per questo motivo in una popolazione adulta anziana con LAM, in remissione almeno morfologica di malattia, c'è indicazione a trapianto allogenico purchè la NRM sia contenuta intorno al 30-35%, dove in rischio di ricaduta può essere stimato in numeri simili e quindi una DFS di almeno 30% sia verosimile. Nelle situazioni in cui la malattia sia refrattaria o la NRM sia maggiore del 35%, l'indicazione diventa molto meno certa, al di fuori di studi clinici dedicati.<sup>122</sup>

#### QUESITO 4

È indicata la trasfusione di emazie concentrate (EC) e/o piastrine in pazienti  $\geq 60$  anni con diagnosi di LAM in trattamento con sola terapia di supporto (inclusi i pazienti in cure palliative)?

#### RACCOMANDAZIONE 4

Nei pazienti  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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.

VOTAZIONE PANEL: 6 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento, 1 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento e per il comparatore, 2 non votanti (astenuti)

#### SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica non ha rilevato alcuno studio comparativo che informasse il quesito nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con AML. Il panel ha quindi optato per l'utilizzo di prove indirette, ottenute da 2 revisioni sistematiche, nessuna delle quali era focalizzata su pazienti adulti anziani con LAM. La prima revisione sistematica ha preso in considerazione gli effetti delle trasfusioni di EC nei pazienti in terapia palliativa. L'età media dei pazienti inclusi negli studi variava da 64 a 70 anni, e solo in alcuni di essi era specificato che i pazienti erano affetti da neoplasie maligne terminali o da malattie non maligne avanzate. La seconda revisione sistematica ha preso in considerazione gli effetti delle trasfusioni, sia di EC che di piastrine, in pazienti con neoplasie in terapia palliativa. Gli autori hanno descritto i risultati per pazienti in tutte le fasce di età, con tumori maligni ematologici e solidi.

Gli esiti di interesse sono stati misurati in modo diverso nei vari studi e quindi possono essere riassunti solo in maniera narrativa. Per la maggior parte di questi risultati, i dati sono non comparativi, trattandosi nella maggior parte degli studi di serie di casi.

Le evidenze sui benefici sono state ottenute da serie di casi di pazienti che hanno ricevuto trasfusioni di GR. Evidenze di qualità molto bassa suggeriscono che la sopravvivenza mediana o media dopo la trasfusione può variare da 42 giorni a 3 mesi; tuttavia, 3 dei 4 studi hanno riportato un tempo inferiore 50 giorni. Evidenze di qualità molto bassa indicano che le trasfusioni possono indurre un miglioramento dei punteggi di salute. Uno studio ha riportato un miglioramento da 4,2 a 5,8 e un altro da 3,9 a 6,0 (misurato usando una scala analogica visiva a 10 punti, con punteggi più alti che riflettono un miglior benessere). La percentuale di pazienti per i quali è stato riportato un miglioramento dello stato di salute (da parte dei pazienti stessi o dei medici) è stata del 65% in uno studio e del 51,4% in un altro. Infine, ci sono evidenze di qualità molto bassa che indicano un miglioramento della fatica nel 70% dei pazienti dopo la trasfusione. Il panel ha giudicato che l'entità di questi benefici fosse moderata.

Gli studi non hanno misurato il carico aggiuntivo legato alle trasfusioni per i pazienti e i caregiver: a questo riguardo va ricordato che i giorni trascorsi in ambulatorio sono stati utilizzati con successo come indicatore della scarsa qualità di vita dei pazienti anziani con LAM. Non sono neanche disponibili dagli studi dati sui potenziali aspetti negativi delle trasfusioni: il panel ha considerato che potenziali complicanze trasfusionali potrebbero aumentare il tasso di ospedalizzazione, giudicandole tuttavia di modesta entità.

La revisione sistematica della letteratura non ha identificato studi relativi ai valori e preferenze dei pazienti e all'accettabilità del supporto trasfusionale palliativo. Il panel ha concordato che, per esperienza comune, i pazienti attribuiscono un valore elevato ai potenziali benefici della trasfusione. Analogamente non sono stati identificati studi relativi ai costi, alle risorse e al rapporto costo-efficacia.

#### Tabella EtD ed evidence profile (inclusa bibliografia) QUESITO 4

##### GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha concluso che è probabile che ci sia un beneficio netto nel rendere disponibili le trasfusioni di EC e di piastrine per i pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM che non stanno più ricevendo terapia antileucemica. La raccomandazione condizionale in favore delle trasfusioni valorizza i potenziali benefici delle trasfusioni di RBC e piastrine sulla qualità di vita del paziente. I potenziali aggravii derivanti da un regime trasfusionale cronico, includenti i costi e la fattibilità, sono stati giudicati di minor rilievo rispetto ai potenziali benefici. Il panel ha discusso l'impatto sull'utilizzo delle risorse e le implicazioni relative alle trasfusioni somministrate in diversi settings (ospedaliero, hospice, domicilio): le trasfusioni di piastrine hanno un ruolo limitato nel contesto palliativo e dovrebbero essere somministrate solo in presenza di segni clinici di sanguinamento, invece di basarsi solo sulla conta piastrinica. Il panel ha sottolineato che l'impossibilità di eseguire il supporto trasfusionale per molte strutture hospice rappresenta una barriera significativa al ricovero in hospice. In uno studio USA che ha interpellato 349 ematologi, più della metà degli intervistati ha convenuto che indirizzerebbe più pazienti all'hospice se fosse disponibile un supporto trasfusionale palliativo.<sup>123</sup> Altre evidenze suggeriscono che i pazienti con leucemie che sono dipendenti dalle trasfusioni nel fine della vita ricevono globalmente un'assistenza di qualità inferiore quando non ricevono cure in hospice.<sup>124</sup> Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti con sindromi mielodisplastiche che dipendono dalle trasfusioni hanno meno probabilità di utilizzare l'assistenza in hospice.<sup>125</sup> Poiché i pazienti spesso apprezzano i benefici palliativi delle trasfusioni e la disponibilità di trasfusioni può essere una barriera per un'assistenza di fine vita di alta qualità per gli anziani con LAM che non ricevono più la terapia antileucemica, il panel concorda nell'incoraggiare le iniziative tese ad esplorare la fattibilità e i benefici del supporto trasfusionale per questa popolazione quando è in hospice. Inoltre esistono esperienze relative alla somministrazione di trasfusioni in Assistenza Domiciliare; là dove questa modalità è stata sviluppata i benefici sono risultati molto significativi.<sup>126</sup>

Il panel ha evidenziato la necessità di studi comparativi che trattino il quesito in questione. Il disegno di studio ottimale per informare tale quesito è un RCT che confronti le opzioni di interesse (incluso un braccio senza trasfusioni) e che misuri gli outcome ritenuti importanti dai pazienti (in particolare la qualità di vita, l'entità dei sintomi, la sopravvivenza e la qualità dell'assistenza fornita nel fine vita). Gli studi potrebbero anche confrontare le trasfusioni di piastrine con l'uso, ad esempio, di acido tranexamico. Potrebbero essere utili anche studi osservazionali che confrontino gruppi simili di adulti anziani con LAM che abbiano ricevuto trasfusioni o meno.

In assenza di dati di qualità superiore che rispondano a queste importanti domande cliniche sui benefici e gli oneri delle trasfusioni palliative di emoderivati tra i pazienti con LAM che non ricevono più terapia antileucemica, i medici continueranno a fornire assistenza sulla base di ciò che ritengono sia meglio per il singolo paziente, in conformità ai suoi valori e desideri personali. In pratica il supporto trasfusionale rimarrà l'opzione di default, fino a quando si manifesti un evento catastrofico che porti al declino improvviso e alla morte, o fino a quando i pazienti e la famiglia sceglieranno di sospendere le trasfusioni.

## Scelta terapeutica nel paziente $\geq 60$ anni con LAM eleggibile a terapia intensiva

### QUESITO 5

Nei pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM secondaria a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile una chemioterapia di induzione con CPX-351 o con regime 3+7?

### RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM secondaria a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda il trattamento con CPX-351 rispetto alla chemioterapia con regime con 3+7 (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze moderata).

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione forte per l'intervento, 2 non votanti (astenuti)

### SINTESI DELL'EVIDENZA

Un RCT è risultato informativo sul trattamento con CPX-351 per pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM secondaria a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia eleggibili a terapia antileucemica intensiva. In questo studio CPX-351 ha determinato un miglioramento significativo di OS (mediana di 9.3 mesi, nel braccio CPX-351 e 6.0 mesi nel braccio di controllo: HR 0.70, 95%CI: 0.55 – 0.91; p=0.003) ed EFS. Risultavano inoltre significativamente migliorate le

percentuali di remissioni completa e di avviamento a trapianto allogenico. Il trattamento con CPX-351 non ha determinato una maggior percentuale di eventi avversi gravi infettivi o emorragici.

La qualità dell'evidenza è risultata moderata per alcuni esiti critici e bassa per altri in considerazione di serie limitazioni per inconsistenza e imprecisione (disponibile 1 solo RCT di medie dimensioni in cui gli intervalli di confidenza erano vicini o includevano la soglia di significatività).

È stato considerato che il trattamento con CPX-351 potrebbe comportare un aumento importante dei costi rispetto al trattamento con 3+7. È disponibile 1 studio di costo-efficacia nel contesto sanitario USA in cui CPX-351 non è risultato costo-efficace rispetto a 3+7 in quanto, pur comportando un guadagno di QALYs pari a 0.49, comportava maggiori costi per \$115'066 con un ICER pari a 231'563/QALYs guadagnato, non contenuto all'interno della soglia di costo-efficacia ritenuto accettabile (\$150'000). Non sono tuttavia disponibili studi di costo-efficacia applicabili al contesto sanitario italiano.

Non sono state ravvisate rilevanti barriere relative a equità, accettabilità e fattibilità per il trattamento con CPX-351.

#### [Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 5](#)

#### GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte basata su una certezza degli effetti moderata a favore del trattamento con CPX-351. In considerazione della prognosi molto negativa nel sottogruppo dei pazienti  $\geq 60$  anni con LAM secondaria, l'aumento della sopravvivenza globale ottenuto con CPX-351 è stato ritenuto un criterio prioritario a favore dell'intervento rispetto all'aumento dei costi e al profilo di costo-efficacia possibilmente svantaggioso.

#### QUESITO 6

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazione di FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia di induzione con 3+7 il trattamento con Midostaurina?

## **RACCOMANDAZIONE 6**

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazioni di FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel suggerisce l'associazione di midostaurina alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento) (raccomandazione condizionale basata su una bassa certezza delle evidenze).

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione condizionale per l'intervento o per il comparatore, 2 non votanti (astenuti)

### SINTESI DELL'EVIDENZA

Non sono disponibili RCT che abbiano confrontato l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia standard nei pazienti adulti con LAM e mutazione di FLT3 con età  $\geq 60$  anni. Sono disponibili i risultati di 2 studi retrospettivi di confronto con controllo storico e di uno studio prospettico non randomizzato. Per quanto riguarda la sopravvivenza globale non sono disponibili stime dell'effetto con intervalli di confidenza. La EFS è risultata migliore nel gruppo con midostaurina in uno studio retrospettivo (HR 0.42, 95%CI: 0.29 – 0.61). In uno studio retrospettivo, la percentuale di remissione completa è risultata superiore nel gruppo con midostaurina (79.4% vs 57.1%; OR 2.89, 95%CI: 1.01 – 8.22).

I risultati di uno studio prospettico di fase 2 relativo a 440 pazienti (18-60 anni, n=312; 61-70 anni, n=128) sono stati confrontati con una coorte storica di 415 pazienti trattati in 5 precedenti trials AMLSG (German Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group) e con il braccio placebo dello studio RATIFY (18-59 anni). In analisi multivariata l'EFS è risultata significativamente a favore dei pazienti trattati con Midostaurina rispetto al gruppo di controllo dei trials AMLSG (HR 0.55; P<0.001) sia nei pazienti giovani (HR 0.59; P<0.001) sia nei pazienti  $\geq 60$  anni (HR 0.42; P<0.001). In analisi multivariata l'OS è risultata a favore dei pazienti trattati con Midostaurina sia rispetto al gruppo di controllo dei trials AMLSG (HR 0.57; P<0.001) sia rispetto al gruppo di controllo dello studio RATIFY (HR 0.71; p=0.005).

Per quanto riguarda gli effetti non desiderati, nei 2 studi retrospettivi l'incidenza di neutropenia febbrile non risultava significativamente diversa rispetto ai gruppi di controllo.

Nello studio prospettico di fase 2 la dose di Midostaurina è stata ridotta nell'84% dei pazienti, rispettivamente per tossicità (74%) e interazioni farmacologiche con (forti inibitori di CYP3A4 (19%). Questi dati sono comparabili con i pazienti del braccio sperimentale dello studio RATIFY in cui la dose di Midostaurina è stata ridotta nel 74% dei casi.

La qualità dell'evidenza è risultata molto bassa in quanto derivante da studi non randomizzati con gruppi di controllo storici.

È stato considerato che il trattamento con midostaurina comporta un aumento importante dei costi rispetto al trattamento con 3+7. Non sono disponibili studi di costo-efficacia per pazienti  $\geq 60$  anni e/o nel contesto sanitario italiano.

Non sono state ravvisate rilevanti barriere relative a equità, accettabilità e fattibilità per il trattamento con midostaurina.

#### [Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 6](#)

#### GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionale positiva basata su una certezza degli effetti molto bassa a favore dell'aggiunta di Midostaurina allo schema di induzione 3+7. Seppur in presenza di una qualità delle evidenze molto bassa, l'entità degli effetti desiderabili in pazienti  $\geq 60$  anni rispetto al trattamento standard non differisce dal gruppo di pazienti più giovani. Il panel ha ravvisato come priorità per la ricerca la conduzione di studi di elevata qualità metodologica che valutino l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia standard nei pazienti  $\geq 60$  anni.

#### QUESITO 7

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, CD33+, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia con 3+7 il trattamento con Gemtuzumab-Ozogamicina (GO)?

#### RACCOMANDAZIONE 7

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo CD33+, a rischio favorevole o intermedio in base a citogenetica, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda l'associazione di GO alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento) (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze moderata).

In pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo CD33+, a rischio sfavorevole in base a citogenetica, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda di non associare GO alla chemioterapia

di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento) (raccomandazione forte basata su una certezza delle evidenze moderata)

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione forte per l'intervento (rischio citogenetico o ELN favorevole o intermedio), 2 non votanti (astenuti); 7 a favore di raccomandazione forte per il comparatore (rischio citogenetico o ELN sfavorevole), 2 non votanti (astenuti)

#### SINTESI DELL'EVIDENZA

Un RCT è risultato informativo sul trattamento con GO per pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo CD33+, eleggibili a terapia antileucemica intensiva. In questo studio l'associazione di GO al regime di induzione 3+7 ha determinato un miglioramento significativo di EFS (mediana di 17.3 mesi, nel braccio GO e 9.5 mesi nel braccio di controllo: HR 0.56, 95%CI: 0.42 - 0.76;  $p < 0.001$ ) e RFS; nello studio è stato inoltre osservato un miglioramento non statisticamente significativo di OS (mediana 27.5 mesi nel braccio GO e 21.8 mesi nel braccio di controllo; HR 0.81, 95%CI: 0.60 - 1.09;  $p = 0.16$ ). In un'analisi per sottogruppi è stato osservato che il beneficio dell'aggiunta di GO in termini di EFS è limitato al sottogruppo con citogenetica favorevole e intermedia (HR 0.46, 95%CI 0.31 - 0.68), mentre è assente per la citogenetica sfavorevole (HR 1.11, 95%CI: 0.63 - 1.95). Anche considerando il rischio basato su ELN 2017, è stato rilevato un vantaggio di EFS significativo per i sottogruppi favorevole (HR 0.37, 95%CI: 0.17 - 0.85) e intermedio (HR 0.52, 95%CI 0.33 - 0.83) ma non per il sottogruppo a rischio avverso (HR 0.72, 95%CI: 0.43 - 1.20). In questo studio l'associazione di GO al regime di induzione 3+7 ha determinato una maggiore incidenza di trombocitopenia e di emorragie gravi (OR 2.83, 95%CI: 1.42 - 5.66). Non sono emerse differenze significative relativamente a eventi avversi seri, infezioni gravi, mortalità in induzione.

La qualità dell'evidenza è risultata alta per alcuni esiti critici e moderata per altri in considerazione di serie limitazioni per imprecisione (disponibile 1 solo RCT di medie dimensioni in cui gli intervalli di confidenza erano vicini o includevano la soglia di significatività).

È stato considerato che il trattamento con GO potrebbe comportare un aumento importante dei costi rispetto al trattamento con 3+7. Sono disponibili 3 studi di costo-efficacia nei contesti sanitari di UK, Spagna e Portogallo. In tutti gli studi GO risultava costo-efficace in quanto, pur comportando maggiori costi, si otteneva un guadagno di QALYs e il rapporto incrementale di

costo efficacia era contenuto all'interno della soglia di costo-efficacia (ICUR dello studio spagnolo 24203 euro – costo per mg 1382 euro). Non sono tuttavia disponibili studi di costo-efficacia applicabili al contesto sanitario italiano.

Non sono state ravvisate rilevanti barriere relative a equità, accettabilità e fattibilità per il trattamento con GO.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 7](#)

#### GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte basata su una certezza degli effetti moderata a favore del trattamento con GO nel sottogruppo dei pazienti con rischio favorevole o intermedio secondo classificazione citogenetica. Poiché il vantaggio di EFS è assente nel sottogruppo a rischio avverso, il panel ha deciso di non raccomandare l'intervento per i pazienti che presentano queste caratteristiche di rischio. Il panel ha sottolineato che, poiché GO non aumenta la non-relapse mortality dopo trapianto allogenico, il suo utilizzo non è un deterrente per l'indicazione a trapianto allogenico, nè giustifica una riduzione dell'intensità del condizionamento o una modifica della piattaforma del trapianto (ad. es. immunosoppressione). È tuttavia da ricordare che le indicazioni prescrittive raccomandano un intervallo di 2 mesi tra l'ultima dose di GO e il trapianto allogenico.

### Scelta terapeutica nel paziente $\geq 60$ anni con LAM non eleggibile a terapia intensiva

#### QUESITO 8

Nei pazienti  $\geq 60$  anni candidabili a terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile l'uso di agenti ipometilanti in combinazione con Venetoclax o in monoterapia?

#### RACCOMANDAZIONE 8

Nei pazienti  $\geq 60$  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).

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione forte per l'intervento, 2 non votanti (astenuiti)

## SINTESI DELL'EVIDENZA

Per quanto riguarda le tipologie di interventi considerate per il presente quesito, sono stati esclusi gli studi relativi a trattamenti e schedule non rimborsati in Italia dal SSN: pertanto per quanto riguarda l'associazione con Venetoclax non è stata considerata la schedula di Decitabina per 10 giorni.

Per quanto riguarda il confronto tra azacitidina in monoterapia e azacitidina in associazione a Venetoclax, è disponibile un RCT che ha mostrato significativa riduzione della mortalità (HR 0.66, 95%CI 0.52 – 0.85) e un aumento della sopravvivenza libera da evento (HR 0.63, 95%CI 0.50 – 0.80), maggior percentuale di remissione completa (RC + RCi: 66% vs 28%) della combinazione con Venetoclax rispetto alla monoterapia. Relativamente agli effetti indesiderabili, tale studio ha mostrato un aumento significativo di eventi avversi seri di tipo infettivo (infezioni e neutropenie febbrili) della combinazione rispetto ad azacitidina in monoterapia.

Per quanto riguarda il confronto tra decitabina in monoterapia e decitabina in associazione a Venetoclax, è disponibile il confronto indiretto tra 2 studi (braccio sperimentale di un RCT e studio di fase 1b), che suggerisce una maggior sopravvivenza mediana (16.2 mesi vs 7.7 mesi) e maggior percentuale di remissione completa (74% vs 26%) rispetto a decitabina in monoterapia. Relativamente agli effetti indesiderabili, è apparente una maggior incidenza di eventi avversi seri di tipo infettivo (polmoniti, neutropenie febbrili) rispetto a decitabina in monoterapia.

La qualità dell'evidenza è risultata alta in quanto è presente uno studio controllato randomizzato di confronto tra azacitidina monoterapia (+ placebo) e associazione con Venetoclax senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza.

I costi dell'associazione rispetto alla monoterapia sono stati considerati moderati in eccesso, anche se il costo reale è molto variabile e potrebbe essere notevolmente inferiore in considerazione della frequente necessità di riduzione e/o sospensione per tossicità ematologica e/o concomitante uso di inibitori moderati/forti di CYP3A4. È tuttavia da considerare che il trattamento con agente ipometilante + Venetoclax generalmente richiede il ricovero per il primo ciclo di trattamento per la gestione della sindrome da lisi tumorale e delle più frequenti e severe citopenie e complicanze infettive, con conseguenti maggiori costi e possibili ostacoli di fattibilità in caso di ampio utilizzo (che comporterebbe un maggior numero di pazienti da ricoverare).

Al di là di tale aspetto, non sono state ravvisate rilevanti barriere relative a equità, accettabilità e fattibilità per il trattamento con in associazione.

Per quanto riguarda la valutazione di costo-efficacia, è disponibile uno studio riferito al contesto farmaco-economico USA che ha riscontrato, per il trattamento con Azacitidina-Venetoclax, un miglioramento di 0,61 anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) rispetto alla sola azacitidina, comportando tuttavia maggiori costi sanitari (costo incrementale, \$ 159.595), risultando in un ICER di \$ 260.343 per QALY guadagnato che risultava non costo-efficace in base ad una soglia di willingness-to-pay di \$ 150 000 per QALY. Tuttavia si è ritenuto che la valutazione di costo-efficacia riportata nello studio USA non possa essere direttamente applicabile al contesto farmaco-economico italiano sia per la diversità del prezzo negoziato in Italia per Venetoclax, sia per l'assenza, nello studio USA, di considerazioni relative alle frequenti riduzioni di posologia del Venetoclax per tossicità ematologica e/o concomitante uso di inibitori moderati/forti di CYP3A4, le quali potrebbero ridurre notevolmente il costo mensile del farmaco.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 8](#)

#### GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una certezza degli effetti alta: nonostante sia gravata da una maggiore tossicità, l'associazione tra ipometilanti e Venetoclax ha infatti dimostrato di ridurre la mortalità in un setting caratterizzato da "unmet clinical need". Pertanto si è ritenuto che nella gran parte dei casi gli effetti desiderabili siano superiori agli effetti indesiderabili. Il panel ha tuttavia sottolineato che esiste un sottogruppo di pazienti maggiormente esposto al rischio di effetti avversi derivanti dall'associazione tra ipometilanti e Venetoclax che potrebbe valutare diversamente il rapporto tra tossicità ed efficacia e che pertanto potrebbe essere eleggibile ad agenti ipometilanti in monoterapia.

#### 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.

Le raccomandazioni del panel rispetto al tema della necessità o meno della ospedalizzazione durante il primo ciclo di terapia con agenti ipometilanti e venetoclax non possono che essere, in questo momento, ispirate alla prudenza. In assenza di dati che in modo chiaro affermino la fattibilità e la sicurezza di un regime outpatient nella gestione dei pazienti in terapia con demetilante e venetoclax, un approccio conservativo che preveda l'ospedalizzazione è in questo momento da perseguire.

È noto come l'ospedalizzazione influisca negativamente sulla qualità della vita dei pazienti oncologici, comprese le leucemie, e possa essere associata a un rischio maggiore di complicanze, come le infezioni da germi resistenti.<sup>127, 128, 129</sup> Inoltre, il ricovero incide in modo significativo sull'onere economico della gestione dei pazienti affetti da LAM con differenze che variano a seconda della legislazione del sistema sanitario nazionale. Per tutte queste ragioni, negli ultimi anni si è affermata una tendenza verso la gestione outpatient di molte condizioni che in precedenza si pensava richiedessero cure ospedaliere, fino ad arrivare in alcune esperienze addirittura alla chemioterapia intensiva di induzione.<sup>130</sup> In riferimento alla terapia con demetilanti e venetoclax, la poca letteratura disponibile ha affrontato il tema della gestione outpatient in modo ancora frammentario e non conclusivo. In particolare, a fronte di alcune indicazioni che scaturiscono dalla pratica clinica corrente e che sembrano suggerire la possibilità che il paziente in terapia con questo regime possa essere seguito al di fuori dell'ospedale,<sup>131</sup> è forte e ben radicata la considerazione che il paziente candidato a questa terapia debba essere ospedalizzato.<sup>132</sup> Le motivazioni per un approccio inpatient derivano certamente dalla fragilità clinica dei pazienti, nonché dal fatto che difficilmente la terapia combinata, sia in termini di profondità della citopenia che del rischio infettivo, possa essere assimilata alla monoterapia con demetilanti, somministrati comunemente e in modo sicuro all'interno di un piano totalmente ambulatoriale.<sup>133</sup>

La disponibilità di studi clinici che hanno affrontato nello specifico questo tema è scarsa e i risultati non sono dirimenti. Tuttavia, un aspetto su cui si può convenire è che il rischio di TLS nei pazienti con LAM appaia meno elevato rispetto ai pazienti con LLC trattati con venetoclax e che pertanto questo potrebbe non costituire il principale fattore su cui basare la necessità di una gestione inpatient, anche se la presenza di una condizione di iperleucocitosi costituisce un fattore da considerare con molta attenzione per il maggiore rischio di TLS.<sup>134</sup>

In conclusione, ancora scarsi sono i dati sulla fattibilità di una gestione outpatient di una popolazione così fragile sottoposta a questo trattamento. In questo scenario, è raccomandabile che studi clinici ad hoc affrontino questa tema perché l'accumulo di evidenze nel contesto della pratica clinica e al di fuori degli studi clinici può essere di grande impatto per guidare futuri approcci e strategie per il trattamento della LAM nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni .

## INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

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

1. 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.
2. 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.
3. 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.<sup>135</sup>
4. 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/m<sup>2</sup> 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 10<sup>9</sup> /L e di neutrofili > 0.5 x10<sup>9</sup> /L (o neutrofili > 1.0 x 10<sup>9</sup>/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 con Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> per via endovenosa nei gg 1-5 di ogni ciclo di 28 giorni.

Venetoclax in associazione a un ipometilante viene utilizzato nel trattamento di pazienti con LAM di nuova diagnosi considerati non eleggibili a chemioterapia intensiva perché ha dimostrato di essere superiore all'utilizzo del solo ipometilante.<sup>136</sup>

L'associazione di venetoclax e ipometilante comporta tuttavia una profondità e una durata della neutropenia nettamente superiori rispetto alla terapia con solo ipometilante. Nello studio registrativo VIALE-A, l'incidenza della neutropenia di grado  $>3$  e della neutropenia febbrile sono state rispettivamente del 42% e 42% con l'associazione venetoclax e azacitidina e del 28% e 19% con la sola azacitidina. Questi dati sono stati confermati in studi di real-life e nella pratica clinica quotidiana<sup>136,137</sup> e rendono la tossicità ematologica dell'associazione Venetoclax + agenti ipometilanti simile a quella riscontrabile dopo chemioterapia di induzione a dose standard.

Una neutropenia grave e protratta rappresenta un fattore di rischio infettivo noto. Nella LAM, studi controllati e metanalisi hanno dimostrato l'utilità di una profilassi antiinfettiva con chinolonici.<sup>138,139</sup> Tuttavia questi studi sono datati e non tengono conto del mutamento delle condizioni epidemiologiche, della comparsa di ceppi batterici antibiotico-resistenti e del miglioramento generale della gestione clinica dei pazienti. Per questo l'utilizzo della profilassi antibatterica durante la terapia di induzione della LAM è oggi meno universalmente accettata.<sup>140</sup> In particolare non esistono evidenze derivanti da studi prospettici controllati per supportare l'utilizzo di una profilassi antibatterica in associazione alla terapia con venetoclax nella LAM. La decisione dovrà basarsi soprattutto 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 + agenti ipometilanti non deve essere considerata equivalente, per questo aspetto, alla terapia con solo agente ipometilante.

Anche per quanto riguarda la profilassi antifungina, la forza dell'evidenza a favore di un suo utilizzo in pazienti trattati con venetoclax e agenti ipometilanti non è alta. Nello studio registrativo VIALE-A sono state riportate infezioni in 239 (84%) di 283 partecipanti ma non sono disponibili informazioni dettagliate sulle infezioni fungine invasive. In uno studio retrospettivo su 119 pazienti in varie fasi della LAM, l'incidenza di infezione fungina invasiva è risultata del 13,3% nonostante l'uso profilattico di echinocandine o azoli.<sup>141</sup> In un secondo studio retrospettivo su 122 pazienti di età mediana 61 anni, sottoposti a profilassi con fluconazolo 400 mg die, l'incidenza

di infezioni fungine invasive è risultata di 6,6/100 cicli di venetoclax e ipometilante. Tutte le infezioni diagnosticate erano causate da *Aspergillus* spp e una diagnosi di infezione fungina invasiva ha determinato una riduzione significativa della sopravvivenza.<sup>142</sup> In generale, pur in assenza di dati prospettici a sostegno, si considera raccomandabile l'utilizzo della profilassi con un azolo mould-active almeno durante il ciclo di induzione e fino a risoluzione della neutropenia.<sup>143</sup>

È molto importante considerare che esiste una marcata interferenza metabolica fra venetoclax e azoli a livello del citocromo CYP3A4. Sia posaconazolo, che rappresenta l'antifungino di prima scelta nella profilassi antimicotica dei pazienti con LAM,<sup>144</sup> che voriconazolo e itraconazolo sono potenti inibitori di CYP3A4 e determinano incrementi clinicamente rilevanti dell'esposizione a venetoclax. Studi di farmacocinetica hanno documentato che associando venetoclax a posaconazolo alla dose standard di 300mg l'area di concentrazione sotto la curva in 24 ore (AUC24) aumentava del 90% per dosi di venetoclax di 50 mg/die e del 144% per dosi di 100mg/die rispetto a quanto misurato con la dose di venetoclax di 400mg die non associato a posaconazolo.<sup>145</sup> Questi dati sono stati sostanzialmente confermati in uno studio che ha stimato che posaconazolo alla dose di 300mg die determina un aumento di 8,8 volte dell'AUC24 del venetoclax.<sup>146</sup> Per questo motivo in concomitanza alla terapia con azoli (posaconazolo, voriconazolo, itraconazolo) la dose di venetoclax deve essere ridotta a 100mg die. Va 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). Sebbene non siano disponibili dati specifici sull'interazione tra fluconazolo e venetoclax, fluconazolo è un inibitore moderato di CYP3A4 ed è consigliata pertanto una riduzione della posologia di venetoclax di almeno il 50%. Non sono ancora disponibili dati relativamente a isavuconazolo,

### **Altri trattamenti disponibili per pazienti con nuova diagnosi di LAM candidabili a terapia antileucemica non intensiva**

Glasdegib, un farmaco che agisce come inibitore del pathway di Sonic hedgehog, è indicato, in combinazione con la citarabina a basso dosaggio (Low-Dose Ara-C, LDAC), per il trattamento della LAM di nuova diagnosi (de novo

o secondaria) in pazienti adulti non candidati alla chemioterapia di induzione standard. Tale indicazione si basa sui risultati dello studio randomizzato di fase II in aperto BRIGHT AML 1003,<sup>147</sup> condotto su 115 pazienti con LAM di nuova diagnosi, che ha confrontato il trattamento con Glasdegib + LDAC con LDAC in monoterapia (randomizzazione 2:1). I pazienti inclusi dovevano rispondere ad almeno uno dei seguenti criteri: età  $\geq 75$  anni; grave cardiopatia; ECOG PS  $\geq 2$ ; creatinina sierica basale  $>1,3$  mg/dl. I risultati principali dello studio hanno mostrato un miglioramento della mediana di sopravvivenza globale (OS) con Glasdegib + LDAC (8.3 mesi; IC 95%: 4.4–12.2 mesi) rispetto a LDAC in monoterapia (4.3 mesi; IC 95%: 1.9–5.7 mesi; HR=0.46; IC 95%: 0.30–0.71; P=0,0002). Glasdegib + LDAC ha inoltre mostrato una percentuale maggiore di risposta completa (18.2%; IC 95%: 10.3%–28.6%) rispetto a LDAC in monoterapia (2.6%; IC 95%: 0.1%–13.8%). Il trattamento con Glasdegib + LDAC non ha determinato una maggior incidenza di sepsi o emorragie rispetto a LDAC in monoterapia; gli eventi avversi più frequentemente associati a Glasdegib risultavano la disgeusia, gli spasmi muscolari e l'alopecia.

Da un punto di vista metodologico, il trial BRIGHT AML 1003 ha utilizzato una randomizzazione semplice e non ristretta: sono apparenti degli sbilanciamenti fra i gruppi relativamente al sesso (76% di maschi nel gruppo Glasdegib + LDAC vs 61% nel gruppo LDAC) e rischio avverso secondo citogenetica o ELN (32% nel gruppo Glasdegib + LDAC vs 42% nel gruppo LDAC). Tuttavia non sono riportati dei test statistici per valutare la significatività di tali sbilanciamenti e l'uso di una randomizzazione a blocchi o stratificata non è considerata indispensabile per prevenire che si riscontrino squilibri nelle variabili basali tali da comportare differenze prognostiche significative tra i gruppi randomizzati.<sup>148</sup>

In un'analisi post-hoc, il beneficio di Glasdegib + LDAC in termini di OS appariva più pronunciato nel sottogruppo di pazienti con LAM secondaria (mediana OS con Glasdegib + LDAC: 9.1 mesi; IC 95%: 4.4–16.5 mesi; mediana OS con LDAC: 4.1 mesi; IC 95%: 1.5 – 6.4 mesi; HR=0.29; IC 95%: 0.15–0.55; P<0,0001) rispetto ai pazienti con LAM de novo (mediana OS con Glasdegib + LDAC: 6.6 mesi; IC 95%: 3.7 – 12.4 mesi; mediana OS con LDAC: 4.3 mesi; IC 95%: 1.3 – 10.7 mesi; HR=0.72; IC 95%: 0.40 – 1.31; P=0.14). Tali risultati, essendo ottenuti con analisi post-hoc, non giustificano al momento l'uso ristretto di Glasdegib + LDAC ad un particolare sottogruppo di pazienti con LAM.

## QUESITO 9

Nei pazienti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile sospendere il trattamento dopo un numero definito di cicli o proseguirlo indefinitamente fino a progressione o tossicità?

## RACCOMANDAZIONE 9

Nei pazienti  $\geq 60$  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).

VOTAZIONE PANEL: 7 a favore di raccomandazione forte contro l'intervento, 2 non votanti (astenuti)

## SINTESI DELL'EVIDENZA

Non sono disponibili studi comparativi che hanno confrontato la sospensione del trattamento in pazienti con LAM di nuova diagnosi in remissione con agente ipometilante in monoterapia.

Tuttavia uno studio retrospettivo ha riportato l'outcome di 16 pazienti con mielodisplasie ad alto rischio e LAM (11 LAM di cui 5 di nuova diagnosi), che avevano ottenuto una risposta (1 risposta parziale e 15 risposte complete) con azacitidina o decitabina nel contesto di studi clinici; la sospensione del trattamento è avvenuta in tutti i pazienti dopo una mediana di 12 cicli per raggiungimento del massimo numero di cicli previsto nel protocollo (7/16, 44%) o per volontà del paziente (9/16, 56%). Dopo la sospensione, 11/16 (69%) pazienti sono recidivati ad una mediana di 4 mesi (range 2-68 mesi) dall'ultima dose del trattamento; 5 pazienti hanno avuto una sopravvivenza libera da malattia  $> 18$  mesi; la mediana di OS e PFS sono state di 15 (IC 95%: 6-24 mesi) e 4 mesi (IC 95%: 2-6 mesi), rispettivamente.

Nel RCT di fase 3 di Dombret in LAM di nuova diagnosi, per il braccio che prevedeva trattamento continuativo con Azacitidina è riportata una relapse-free survival di 9.3 mesi (range 6.7 – 12.4); 43/67 (64%) pazienti sono ricaduti dopo aver ottenuto una remissione completa (RC + RCi).

Relativamente ai pazienti in trattamento di associazione tra Venetoclax e agente ipometilante, è disponibile uno studio che ha confrontato retrospettivamente pazienti che hanno sospeso o continuato il trattamento dopo una risposta. Sono stati selezionati retrospettivamente da 3 centri USA i pazienti sottoposti a Venetoclax + agente ipometilante (68%; Decitabina o Azacitidina) / Citarabina a basse dosi (32%) per almeno 12 mesi, in prima remissione; di 28 pazienti, 14 avevano cessato elettivamente il trattamento (per volontà del paziente o decisione medica dopo una mediana di 17 cicli), mentre 14 l'avevano proseguito. 7/14 (50%) pazienti del gruppo che ha sospeso e 9/14 (64%) pazienti del gruppo che ha continuato il trattamento sono recidivati. Una landmark analysis alla mediana della durata del trattamento non ha riscontrato differenze significative per PFS e OS tra i 2 gruppi.

La qualità dell'evidenza è risultata molto bassa in quanto sono disponibili solo dati per alcuni esiti da un confronto retrospettivo non riportati separatamente per trattamenti che non fanno parte del quesito (citarabina a basse dosi + Venetoclax), per i quali, partendo da una qualità dell'evidenza di basso livello (studi non randomizzati), devono essere considerate serie limitazioni per indiretività, inconsistenza e imprecisione (solo 1 studio di piccole dimensioni).

Per quanto riguarda i le risorse richieste, sebbene non siano disponibili prove di evidenza, è verosimile che la prosecuzione del trattamento comporti maggiori costi e maggiore uso delle risorse sanitarie per la gestione della terapia e degli eventi avversi.

Non sono disponibili studi di costo-efficacia.

[Tabella EtD ed evidence profile \(inclusa bibliografia\) QUESITO 9](#)

## GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte contro l'intervento di sospensione della terapia: sebbene la qualità delle prove sia molto bassa, è probabile che l'interruzione del trattamento sia associata ad un maggior rischio di recidiva e morte. È stato attribuito un valore elevato ai potenziali benefici della sopravvivenza derivanti dalla prosecuzione della terapia a tempo indeterminato e all'accettabilità dell'intervento da parte di medici e che considerano tale opzione uno standard di trattamento. Al contrario, è stato attribuito un valore basso ai costi moderati che potrebbero derivare dalla terapia continua a tempo

indeterminato. Benché, per le ragioni sopra esposte, tale opzione non dovrebbe essere proposta dal medico abitualmente, in casi particolari (ad es. scarsa tolleranza al trattamento, difficoltà logistiche, etc.) i benefici e gli svantaggi della prosecuzione del trattamento potrebbero essere valutati diversamente dal paziente, per cui sarebbe necessaria una discussione e decisione condivisa sulla possibilità di sospensione della cura. Il panel ha identificato come priorità per la ricerca l'esecuzione di studi clinici che valutino l'impatto della malattia minima misurabile sull'outcome a lungo termine confrontando pazienti sottoposti a terapia antileucemica meno intensiva che proseguano tale trattamento indefinitamente o che lo sospendano.

# Metodi

## Composizione del panel

### *Panel di esperti*

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
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*

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
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

### Interazione del panel e processi

In data 30 Aprile 2021 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale:

- è stata eseguita una formazione metodologica del Panel di esperti relativamente al sistema SNLG, all'approccio GRADE e ADOLOPMENT
- è stato condiviso lo scopo della linea guida e la scelta di adattamento relativa alla LG ASH 2020 sulla LAM nel paziente adulto  $\geq 60$  anni
- sono stati discussi i quesiti derivati dalla LG ASH 2020 e proposti ulteriori quesiti dal panel

Successivamente, il panel degli esperti ha votato per confermare la lista dei quesiti proposti durante la riunione del 30/04/2021 e ha valutato e approvato la lista degli outcomes proposti per ogni quesito.

Il Team Metodologico ha quindi inviato ai componenti del panel per la loro valutazione gli EtD di ogni singolo quesito approvato.

In data 19 ottobre 2021 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale sono state discussi gli EtD per ogni quesito e sono state formulate le raccomandazioni “adattate” o “aggiornate” relativamente ai quesiti selezionati. Il Team Metodologico ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Panel di esperti.

In data 4 aprile 2021 è stata effettuata una ulteriore riunione virtuale in cui sono stati proposti e discussi (con una metodologia di consenso non basata sul sistema GRADE) delle indicazioni di buona pratica clinica; è stata inoltre conclusa la valutazione delle raccomandazioni secondo il sistema ADOLOPMENT-GRADE. Le corrispondenti raccomandazioni della LG ASH (Tabella 7) sono state adottate per i quesiti 1, 3, 4 della presente LG; le raccomandazioni relative ai quesiti 2, 8, 9 della presente LG sono state adattate dalle corrispondenti raccomandazioni ASH, essendo stati modificati il senso o la forza della raccomandazione (si veda sezione “Giustificazioni” del corrispondente EtD). Le raccomandazioni relative ai quesiti 5, 6, 7 sono stati proposti, sviluppati de novo e votati dal panel SIE.

## Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue il Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020) che è conforme alle direttive emanate dall’Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>.

Per la definizione e la procedura dettagliata di gestione dei COI si rimanda all’Appendice “[Conflitti di interesse](#)”.

In base alla policy SIE, tutti coloro che sono coinvolti nel processo di sviluppo delle LG sono tenuti a dichiarare tutti i loro interessi rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali), completando un form standardizzato. Il comitato strategico ha esaminato ogni COI in base alla natura, tipologia, relazione specifica con lo scopo di queste LG, valore finanziario, periodo e durata. Se un interesse dichiarato è stato ritenuto potenzialmente un COI, le seguenti misure potevano essere applicate al soggetto portatore del COI:

- partecipazione totale con disclosure pubblica del COI

- esclusione parziale (ad es. esclusione limitata ai lavori relativi al COI dichiarato e/o solo dal processo decisionale ma non dalla discussione)
- esclusione totale dai lavori

La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. I partecipanti alla LG sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI.

In base agli interessi dichiarati e riportati sinteticamente in Appendice “[Conflitti di interesse](#)”, i potenziali COI sono stati giudicati minimi o insignificanti; non sono stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

## Aspetti medico-legali

Nonostante le premesse, data la peculiarità e la novità nel panorama nazionale del sistema GRADE per la formulazione delle LG sussiste il rischio di un travisamento da parte del lettore nell’ interpretazione delle raccomandazioni. Questo aspetto è particolarmente rilevante in caso di utilizzo delle linee guida per contenziosi medico-legali. Viene qui sottolineato che la raccomandazione derivante dall’applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente.

Quando c’è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il panel esprime una raccomandazione “condizionale” (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante.

In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come “standard terapeutici” nemmeno quando sono classificate “forti” perchè anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

## Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento

I processi di sviluppo della LG hanno seguito le fasi indicate nel manuale ADAPTE, in particolare per quanto riguarda l'identificazione e la selezione della linea guida di riferimento (Tabella 7. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE), dal momento che ADAPTE suggerisce il sistema di valutazione AGREE II raccomandato anche dal manuale SNLG (<http://www.snlg-iss.it>). Il sistema ADAPTE è stato integrato con l'approccio GRADE-ADOLOPMENT in particolare per quanto riguarda il modulo "Decide and Select", dal momento che la LG identificata era stata sviluppata secondo il sistema GRADE:

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

Tabella 7. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE

Dopo l'individuazione dell'argomento oggetto della LG da parte della società scientifica, si è provveduto a ricercare e selezionare le LG idonee all'adattamento.

I criteri di selezione preliminare delle LG eleggibili sono stati i seguenti:

1. data di pubblicazione non antecedente al 1° gennaio 2019
2. quesiti clinici strutturati con griglia PICO (population, intervention, comparator, outcome)
3. applicazione della metodologia GRADE
4. stringhe di ricerca per le revisioni sistematiche esistenti e accessibili
5. EtD esistenti ed accessibili.

Solo la LG 2020 dell'American Society of Hematology è risultata soddisfare tutti i criteri ed è stata quindi selezionata dal panel per la valutazione di qualità applicando la checklist AGREE-II (Appendice [Valutazione AGREE della LG ASH](#)). Due valutatori indipendenti del team metodologico hanno assegnato a ciascuno dei 23 item uno score da 1 (inadeguato) a 7 (adeguato). La LG ASH 2020 ha ottenuto degli score adeguati o eccellenti in tutte le dimensioni valutate. In particolare, si è ritenuto che la dimensione 3 di AGREE-II, ovvero quella relativa al rigore metodologico, fosse quella più rilevante per giudicare le LG candidate. Lo score della dimensione 3 della LG ASH 2020 è risultato pari a 90%. Pertanto, in seguito alla valutazione con lo strumento AGREE, la LG ASH 2020 è stata ritenuta eleggibile come backbone per la produzione delle raccomandazioni sul territorio nazionale.

## Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche

L'approccio GRADE-ADOLOPMENT definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sinteticamente illustrato nella Figura 3. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT, permette agli sviluppatori di linee guida di seguire un percorso strutturato e trasparente per sviluppare raccomandazioni de novo, adottare e/o adattare raccomandazioni di linee guida internazionali di elevata qualità metodologica utilizzando il GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Questo modello ha il vantaggio di favorire un uso più efficiente delle risorse nello

sviluppo di linee guida evitando la necessità di reiterare processi laboriosi e dispendiosi come le revisioni sistematiche.

La presente LG si basa sull'adozione/adattamento delle raccomandazioni prodotte nell'ambito della LG ASH 2020 sulla LAM nel paziente anziano.<sup>1</sup>

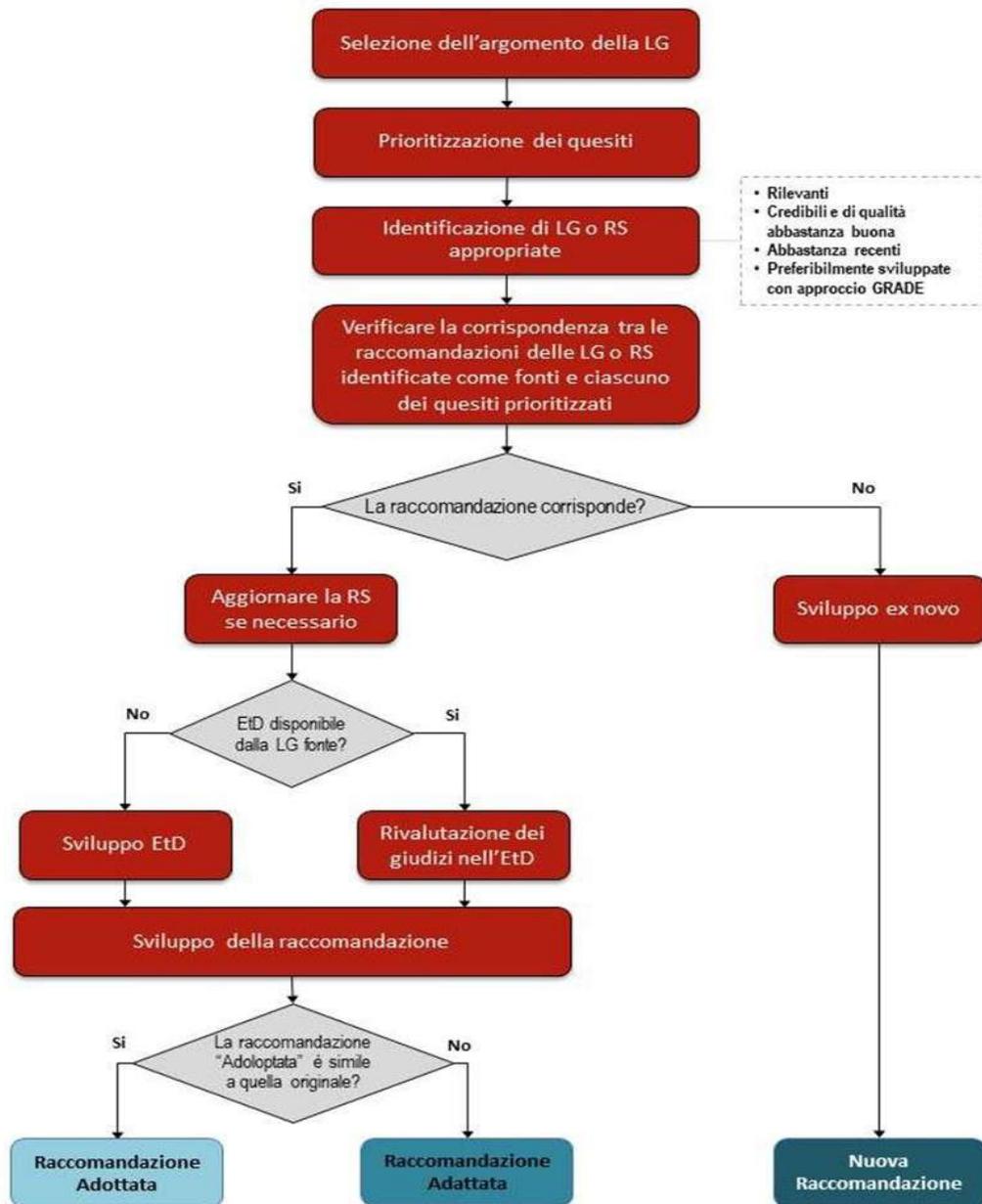


Figura 3. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLPMENT

## Selezione dei quesiti clinici

I quesiti clinici alla base della LG ASH, sviluppati secondo lo schema PICO, sono stati sottoposti al vaglio critico del panel di esperti per la valutazione dell'appropriatezza clinica in funzione dell'adattamento al contesto nazionale. Il panel è stato confrontato con i quesiti della LG ASH 2020 per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione. Nella Tabella 2 sono riportati i quesiti clinici delle LG ASH approvati dal Panel di esperti e finalizzati dal Gruppo di lavoro della LG. Sono inoltre stati proposti, sviluppati e votati altri 3 quesiti dal panel SIE.

(Tabella 8. Elenco dei quesiti approvati dal panel).

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?	<b>APPROVATO</b>	Corrisponde a quesito 1 LG SIE (adottato)
2. Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?	<b>APPROVATO</b>	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?	<b>APPROVATO</b>	Corrisponde a quesito 3 LG SIE (adottato)
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?	<b>APPROVATO</b>	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?	<b>APPROVATO</b>	Corrisponde a quesito 9 LG SIE (adottato)
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?	<b>APPROVATO</b>	Corrisponde a quesito 4 LG SIE (adottato)

Tabella 8. Elenco dei quesiti approvati dal panel

## Selezione degli outcomes

Il panel è stato confrontato con gli outcomes della LG ASH 2020 relativi ai quesiti selezionati per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione (appendice “[Selezione e votazione degli outcomes](#)”).

Durante questo processo il panel ha utilizzato le definizioni consistenti con la terminologia pubblicata.<sup>149, 150</sup>

## Valutazione degli EtD, integrazione dell’evidenza e formulazione delle raccomandazioni

I framework EtD aiutano i panel di una LG a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Gli EtD informano il panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come criteri) importanti per prendere decisioni.

I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni.

La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse.

La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna 'ricerca delle prove di evidenza' è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione.

In base all'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura (vedi appendice "[Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi](#)"), alcuni evidence profile ed EtD sono stati modificati con i dati più recenti ritenuti significativi dal panel.

Una descrizione della valutazione della qualità delle prove di evidenza (punti di forza e limiti delle evidenze) secondo l'approccio GRADE è disponibile nell'Appendice "[Tabelle GRADE: evidence profile ed EtD](#)".

Nell'Appendice sono riportati i frameworks EtD utilizzati per formulare la raccomandazione sui quesiti in oggetto. La sezione conclusioni include la raccomandazione formulata dal panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali giustificazioni a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i sottogruppi, l'implementazione, il monitoraggio e valutazione e le priorità di ricerca. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, ed il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri effetti desiderabili (benefici), effetti indesiderabili (rischi), bilancio degli effetti (trade-off)). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il panel esamina la tabella riassuntiva dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui sarà formulata la raccomandazione.

Relativamente ad ogni raccomandazione il panel ha assunto una prospettiva di popolazione raggiungendo il consenso sui seguenti punti:

1. La certezza dell'evidenza
2. Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli dei trattamenti confrontati
3. L'assunzione sui valori e le preferenze associati con la decisione.

Il panel ha infine considerato l'impatto sull'utilizzo delle risorse associato con il singolo trattamento.

In questo contesto il panel ha anche discusso i criteri per l'aggiornamento della LG concordando per una tempistica coerente con l'autorizzazione alla prescrivibilità sul territorio nazionale di nuovi farmaci per il trattamento della LAM nell'adulto  $\geq 60$  anni.

## Indicazioni di buona pratica clinica

Le indicazioni di buona pratica clinica sono riferite a interventi o pratiche giudicate dal panel inequivocabilmente vantaggiose per il paziente e che tuttavia potrebbero non essere diffuse e adottate capillarmente sul territorio nazionale. Le indicazioni di buona pratica clinica rappresentano raccomandazioni per le quali è così ovvio il beneficio per cui risulterebbe inappropriato eseguire una valutazione sistematica per dimostrarne l'efficacia e che pertanto non dovrebbero essere sviluppate con una metodologia "GRADE".<sup>151</sup> Sono pertanto raccomandazioni non basate su una revisione sistematica o valutazione formale delle evidenze, ma formulate comunque attraverso una metodologia di consenso del panel di esperti. Nel corso del documento, le indicazioni di buona pratica clinica sono segnalate con una particolare formattazione (sfondo del testo verde chiaro).

## Revisione esterna del documento

Sono stati selezionati esperti esterni italiani sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati tre revisori.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il team metodologico ha giustificato ogni eventuale disaccordo con i referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

### *Revisori esterni indipendenti*

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
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

Fonte di finanziamento: nessun finanziamento.

## Programma di aggiornamento della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l'aggiornamento di questa LG, concordando per una tempistica massima di tre anni, intervallo che può essere ridotto nel caso sia autorizzata la prescrivibilità sul territorio nazionale di nuovi farmaci per il trattamento della LAM dell'adulto  $\geq 60$  anni o nel caso in cui emergano nuove evidenze in grado di impattare sulla direzione e forza delle raccomandazioni.

## Adattamento locale della linea guida

L'implementazione locale di queste LG può essere ottenuta con la predisposizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), strumenti di governo clinico che permettono la contestualizzazione nella pratica clinica e assistenziale relativa a un ambito territoriale ben definito delle linee guida e delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche.

## Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate anche un mezzo per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria: costituiscono uno strumento per la pratica clinica basata sull'evidenza e pertanto, quando adottate e utilizzate da

professionisti sanitari, sono in grado di ottimizzare la fornitura di assistenza (ad es. il comportamento del medico) e, di conseguenza, anche gli outcomes dei pazienti. Tuttavia lo sviluppo di LG non è di per sé sufficiente a garantire una modifica dei comportamenti dei professionisti sanitari che porti a un miglioramento degli outcomes, ma sono indispensabili strategie di disseminazione e implementazione delle LG, nonché di monitoraggio, per ottenere un effetto positivo sulla qualità dell'assistenza sanitaria.

La disseminazione di queste LG si avvale degli strumenti già disponibili della Società Italiana di Ematologia che ha supportato e coordinato lo sviluppo di queste LG, tra cui: pubblicazione sul sito SIE ([www.siematologia.it](http://www.siematologia.it)), invio di mail alerts ai Soci e non Soci SIE che hanno prestato consenso ad essere informati sulle iniziative legate alla SIE, presentazione e discussione delle LG in occasione di convegni e/o riunioni organizzati o patrocinati dalla SIE.

Ai sensi della Legge 24/2017, viene attribuito un valore medico-legale alle LG inserite nel SNLG. Pertanto, l'implementazione di queste LG è raccomandata per ogni struttura sanitaria coerente con lo scopo di queste LG, nel momento in cui tali LG saranno inserite nel SNLG dopo la valutazione degli standard qualitativi e metodologici.

Relativamente al monitoraggio dell'applicazione di questa LG, è possibile utilizzare le decisioni relative a raccomandazioni forti e indicazioni di buona pratica clinica come indicatori di monitoraggio considerando un benchmark  $\geq 80\%$ ; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark  $\geq 50\%$ . Tali indicatori potrebbero essere ottenuti mediante survey indirizzate ai centri ematologici afferenti alla SIE, dopo almeno 1 anno dalla pubblicazione della presente LG. Eventuali riscontri di indicatori inferiori ai benchmark suggeriti possono costituire motivo per revisione della relativa raccomandazione e/o approfondimento della mancata implementazione.

## Dichiarazioni del produttore delle LG

La SIE (Società Italiana di Ematologia) ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Le presenti LG non saranno presentate né pubblicate, né in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

Inoltre la SIE è disposta a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

# Appendici

# Valutazione AGREE II della linea guida ASH

La valutazione è riferita ai seguenti documenti:

Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, Choe H, Desai P, Erba H, Hourigan CS, LeBlanc TW, Litzow M, MacEachern J, Michaelis LC, Mukherjee S, O'Dwyer K, Rosko A, Stone R, Agarwal A, Colunga-Lozano LE, Chang Y, Hao Q, Brignardello-Petersen R. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3528-3549.

Gli EtD sono disponibili al sito: <https://guidelines.gradepro.org/> (accessibile in data 05/04/21). L'indirizzo web specifico per ogni EtD è riportato nel testo della LG per ogni raccomandazione alla fine del paragrafo "Summary of the evidence".

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p><b>1. OBIETTIVI: 7</b>  <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida. I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società) <input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	p. 3530, sez. "Aim(s) of these guidelines..."
<p><b>2. QUESITI: 7</b>  <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target <input checked="" type="checkbox"/> Interventi o esposizioni <input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome <input checked="" type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	p. 3532, table 2
<p><b>3. POPOLAZIONE: 7</b>  <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età <input checked="" type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante) <input checked="" type="checkbox"/> Comorbidità (se rilevanti) <input checked="" type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	p. 3529, sez. "Inclusion criteria", "Exclusion criteria"; p. 3530, sez. "Aim(s) of these guidelines..."
Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
<p><b>4. MEMBRI DEL GRUPPO: 7</b>  <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome <input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista) <input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) <input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) <input checked="" type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA) <input checked="" type="checkbox"/> Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	p. 3528, affiliations; Supplement 1

<p><b>5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET: 7</b></p> <p><i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group).</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni</li> </ul>	<p>Sez. “Other EtD criteria and considerations” di ogni raccomandazione, p. 3534 – 3542; domini 5 (“Values”) di ogni EtD</p>
<p><b>6. UTILIZZATORI TARGET: 7</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)</li> </ul>	<p>p. 3530, sez. “Aim(s) of these guidelines...”</p>
<p><b>Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO</b></p>		
<p><b>Item e descrizione</b></p>	<p><b>Criteri di reporting</b></p>	<p><b>Pagina #</b></p>
<p><b>7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA: 7</b></p> <p><i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i>, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice</li> </ul>	<p>p. 3531, sez. “Evidence review and development of recommendations”, primi 2 paragrafi; Supplement 4</p>
<p><b>8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE: 7</b></p> <p><i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)</li> </ul>	<p>p. 3529, sez. “Inclusion criteria”, “Exclusion criteria”; supplement 4</p>
<p><b>9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE: 7</b></p> <p><i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento</li> </ul>	<p>Tabelle SOF, domini 4 (“Certainty of evidence”) di ogni EtD</p>

<p><i>gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i></p>	<p>della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale</li> </ul>	
<p><b>10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI: 7</b></p> <p><i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)</li> </ul>	<p>p. 3531, sez. "Evidence review and development of recommendations", 2° e 3° paragrafo; Sez. "Recommendations" p. 3534 – 3542; paragrafi "Conclusions" per ogni EtD</p>
<p><b>11. BENEFICI E RISCHI: 7</b></p> <p><i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni</li> </ul>	<p>Domini 2 ("Desirable effects"), 3 ("Undesirable effects"), 6 ("Balance of effects") di ogni EtD</p>
<p><b>12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI: 7</b></p> <p><i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida</li> </ul>	<p>Domini 4 ("Certainty of evidence"), 6 ("Balance of effects") di ogni EtD; sezione "Summary of judgements" di ogni EtD</p>
<p><b>13. REVISIONE ESTERNA: 5</b></p> <p><i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni,</li> </ul>	<p>p. 3532, sez. "Document review"</p>

	<p>valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)</li> <li><input type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)</li> </ul>	
<p><b>14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO: 7</b> <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida</li> </ul>	<p>p. 3539, sez. "Benefits", 3° paragrafo; p. 3543, sez. "Plans for updating these guidelines"</p>
<b>Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina #</b>
<p><b>15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE: 7</b> <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche</li> </ul>	<p>"Recommendations" p. 3534 – 3542; paragrafi "Conclusions" per ogni EtD</p>
<p><b>16. OPZIONI DI GESTIONE: 7</b> <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione</li> </ul>	<p>p. 3530, sez. "Description of the health problem(s)", 4° paragrafo; "Recommendations" p. 3534 – 3542; per ogni EtD paragrafo EtD table e</p>

		“Subgroup considerations”
<b>17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI: 7</b> <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi <input checked="" type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un’unica sezione	p. 3529-3530, Sez. “Recommendations”
<b>Dimensione 5: APPLICABILITÀ</b>		
<b>Item e descrizione</b>	<b>Criteri di reporting</b>	<b>Pagina #</b>
<b>18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L’APPLICAZIONE: 7</b> <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l’applicazione della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati <input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all’implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) <input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall’indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) <input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	Sez. “Other EtD criteria and considerations” di ogni raccomandazione, p. 3534 – 3542; Per ogni EtD domini 10 (“Equity”), 11 (“Acceptability”), 12 (“Feasibility”)
<b>19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L’IMPLEMENTAZIONE: 7</b> <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l’applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l’implementazione della linea guida. Ad esempio: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sommario dei documenti della linea guida</li> <li>○ Link a checklist e algoritmi</li> <li>○ Link a manuali <i>how-to</i></li> <li>○ Soluzioni collegate all’analisi degli ostacoli (vedi item 18)</li> <li>○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18)</li> <li>○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida</li> </ul>	p. 3532, sez. “How to use these guidelines”, 2° paragrafo
<b>20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE: 7</b> <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell’applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologia d’informazioni economiche considerate (es. valutazioni)	Sez. “Other EtD criteria and considerations” di

	<p>economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni</li> </ul>	<p>ogni raccomandazione, p. 3534 – 3542; Per ogni EtD domini 7 (“Resources required”), 9 (“Cost Effectiveness”), 12 (“Feasibility”)</p>
<p><b>21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO: 1</b> Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni</li> <li><input type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche</li> <li><input type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori</li> <li><input type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori</li> </ul>	<p>Non riportato</p>
<p><b>Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE</b></p>		
<p><b>Item e descrizione</b></p>	<p><b>Criteri di reporting</b></p>	<p><b>Pagina #</b></p>
<p><b>22. ENTE FINANZIATORE: 7</b> Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione</li> </ul>	<p>p. 3531, sez. “Guideline funding and management...”, 1° paragrafo; p. 3543, sez. “Acknowledgements”</p>
<p><b>23. CONFLITTI DI INTERESSE: 7</b> Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni</li> </ul>	<p>p. 3531, sez. “Guideline funding and management...”, paragrafi dal 3° al 7°; supplement 2 e 3</p>

#### RIFERIMENTI

Melissa C Brouwers, Kate Kerkvliet e Karen Spithoff hanno sviluppato l'AGREE Reporting Checklist. Kate Kerkvliet ha coordinato il processo di consultazione esterna, analizzato i dati e redatto la prima bozza del manoscritto. Melissa C Brouwers e Karen Spithoff

hanno revisionato la bozza del manoscritto e tutti gli autori, inclusi i membri dell'AGREE Next Steps Consortium, hanno approvato la versione finale.

Membri dell'AGREE Next Steps Consortium: George Browman, Jako Burgers, Françoise Cluzeau, Dave Davis, Gene Feder, Beatrice Fervers, Ian Graham, Jeremy Grimshaw, Steven Hanna, Michelle Kho, Peter Littlejohns, Julie Makarski, e Louise Zitzelsberger. Melissa C Brouwers è il garante del manoscritto.

**VERSIONE ITALIANA** a cura della Fondazione GIMBE

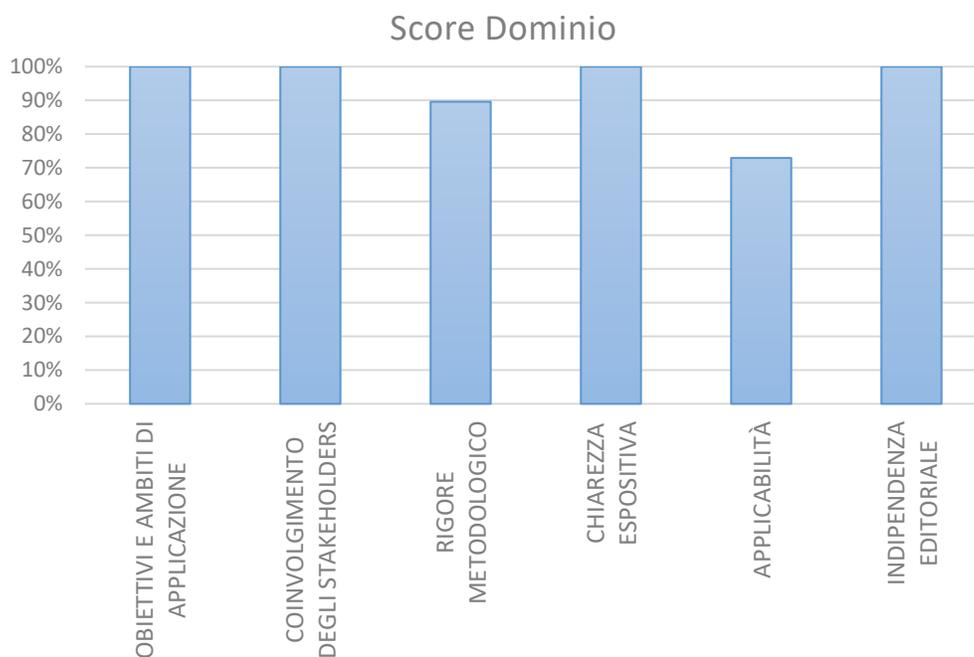
## Valutazione AGREE II: assegnazione dello score

Il punteggio calcolato della dimensione è:

Punteggio ottenuto – Punteggio minimo possibile

Punteggio massimo possibile – Punteggio minimo possibile

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



## Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

## QUESITO 1

### QUESITO 1A

#### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM di nuova diagnosi candidabili a terapia antileucemica, è preferibile una terapia antileucemica o la migliore terapia di supporto?**

POPOLAZIONE:	Pazienti adulti $\geq 60$ anni con LAM di nuova diagnosi
INTERVENTO:	terapia antileucemica intensiva
CONFRONTO:	migliore terapia di supporto
ESITI PRINCIPALI:	Mortalità; sopravvivenza globale; remissione completa; eventi avversi seri: polmonite; eventi avversi seri: neutropenia febbrile; eventi avversi seri: shock settico; eventi avversi seri: accesso in unità di terapia intensiva; eventi avversi seri: insufficienza multi-organo; eventi avversi seri: insufficienza respiratoria acuta; compromissione della qualità di vita; limitazioni funzionali; carico sui caregivers; trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche; ospedalizzazione; ospedalizzazione in unità di terapia intensiva.
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno

## VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Non identificata alcuna evidenza della ricerca	Il panel da priorità a questo quesito, riconoscendo l'importanza dell'orientamento per i medici in prima linea riguardo alla possibilità di offrire di routine una terapia

antileucemica ai pazienti più anziani con LAM.

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																			
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input checked="" type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Risultati</th> <th style="width: 15%;">Con la migliore terapia di supporto</th> <th style="width: 15%;">Con la terapia antileucemica intensiva</th> <th style="width: 15%;">Differenze</th> <th style="width: 25%;">Effetto relativo (95% IC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni</td> <td>453 su 1,000</td> <td><b>127 su 1,000</b> (63 a 263)</td> <td><b>326 meno per 1,000</b> (390 meno a 190 meno)</td> <td><b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)</td> </tr> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi</td> <td>804 su 1,000</td> <td><b>458 su 1,000</b> (362 a 579)</td> <td><b>346 meno per 1,000</b> (442 meno a 225 meno)</td> <td><b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)</td> </tr> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno</td> <td>800 su 1,000</td> <td><b>504 su 1,000</b> (360 a 696)</td> <td><b>296 meno per 1,000</b> (440 meno a 104 meno)</td> <td><b>RR 0.63</b> (0.45 a 0.87)</td> </tr> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno</td> <td>889 su 1,000</td> <td><b>631 su 1,000</b> (533 a 738)</td> <td><b>258 meno per 1,000</b> (356 meno a 151 meno)</td> <td><b>RR 0.71</b> (0.60 a 0.83)</td> </tr> <tr> <td>Mortalità valutata con: rischio di morte</td> <td>889 su 1,000</td> <td><b>998 su 1,000</b> (988 a 1,000)</td> <td><b>109 più per 1,000</b> (99 più a 111 più)</td> <td><b>HR 2.80</b> (2.01 a 3.90)</td> </tr> <tr> <td>Remissione completa valutata con: durata della remissione completa</td> <td colspan="4">1 studio riporta questo risultato. La differenza per la durata della remissione completa era 2.1 mesi più corta quando i pazienti ricevevano terapia antileucemica intensiva rispetto alla migliore terapia di supporto.</td> </tr> </tbody> </table>					Risultati	Con la migliore terapia di supporto	Con la terapia antileucemica intensiva	Differenze	Effetto relativo (95% IC)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	453 su 1,000	<b>127 su 1,000</b> (63 a 263)	<b>326 meno per 1,000</b> (390 meno a 190 meno)	<b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi	804 su 1,000	<b>458 su 1,000</b> (362 a 579)	<b>346 meno per 1,000</b> (442 meno a 225 meno)	<b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	800 su 1,000	<b>504 su 1,000</b> (360 a 696)	<b>296 meno per 1,000</b> (440 meno a 104 meno)	<b>RR 0.63</b> (0.45 a 0.87)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	889 su 1,000	<b>631 su 1,000</b> (533 a 738)	<b>258 meno per 1,000</b> (356 meno a 151 meno)	<b>RR 0.71</b> (0.60 a 0.83)	Mortalità valutata con: rischio di morte	889 su 1,000	<b>998 su 1,000</b> (988 a 1,000)	<b>109 più per 1,000</b> (99 più a 111 più)	<b>HR 2.80</b> (2.01 a 3.90)	Remissione completa valutata con: durata della remissione completa	1 studio riporta questo risultato. La differenza per la durata della remissione completa era 2.1 mesi più corta quando i pazienti ricevevano terapia antileucemica intensiva rispetto alla migliore terapia di supporto.				<p>Il panel ha ritenuto che l'entità dei benefici potenziali della terapia antileucemica intensiva sulla mortalità sia alta.</p>
Risultati	Con la migliore terapia di supporto	Con la terapia antileucemica intensiva	Differenze	Effetto relativo (95% IC)																																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	453 su 1,000	<b>127 su 1,000</b> (63 a 263)	<b>326 meno per 1,000</b> (390 meno a 190 meno)	<b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)																																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi	804 su 1,000	<b>458 su 1,000</b> (362 a 579)	<b>346 meno per 1,000</b> (442 meno a 225 meno)	<b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)																																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	800 su 1,000	<b>504 su 1,000</b> (360 a 696)	<b>296 meno per 1,000</b> (440 meno a 104 meno)	<b>RR 0.63</b> (0.45 a 0.87)																																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	889 su 1,000	<b>631 su 1,000</b> (533 a 738)	<b>258 meno per 1,000</b> (356 meno a 151 meno)	<b>RR 0.71</b> (0.60 a 0.83)																																					
Mortalità valutata con: rischio di morte	889 su 1,000	<b>998 su 1,000</b> (988 a 1,000)	<b>109 più per 1,000</b> (99 più a 111 più)	<b>HR 2.80</b> (2.01 a 3.90)																																					
Remissione completa valutata con: durata della remissione completa	1 studio riporta questo risultato. La differenza per la durata della remissione completa era 2.1 mesi più corta quando i pazienti ricevevano terapia antileucemica intensiva rispetto alla migliore terapia di supporto.																																								

Eventi avversi seri: Polmonite valutata con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: mediana 24.4 mesi	50 su 1,000	<b>48 su 1,000</b> (7 a 322)	<b>3 meno per 1,000</b> (43 meno a 272 più)	<b>RR 0.95</b> (0.14 a 6.44)
Eventi avversi seri: neutropenia febbrile valutata con: proporzione di pazienti con grado 3+ AE follow up: mediana 24.4 mesi	275 su 1,000	<b>311 su 1,000</b> (157 a 608)	<b>36 più per 1,000</b> (118 meno a 333 più)	<b>RR 1.13</b> (0.57 a 2.21)

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																				
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Risultati</th> <th>Con la migliore terapia di supporto</th> <th>Con la terapia antileucemica intensiva</th> <th>Differenze</th> <th>Effetto relativo (95% IC)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni</td> <td>453 su 1,000</td> <td><b>127 su 1,000</b> (63 a 263)</td> <td><b>326 meno per 1,000</b> (390 meno a 190 meno)</td> <td><b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)</td> </tr> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi</td> <td>804 su 1,000</td> <td><b>458 su 1,000</b> (362 a 579)</td> <td><b>346 meno per 1,000</b> (442 meno a 225 meno)</td> <td><b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)</td> </tr> <tr> <td>Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno</td> <td>800 su 1,000</td> <td><b>504 su 1,000</b> (360 a 696)</td> <td><b>296 meno per 1,000</b> (440 meno a 104 meno)</td> <td><b>RR 0.63</b> (0.45 a 0.87)</td> </tr> </tbody> </table>				Risultati	Con la migliore terapia di supporto	Con la terapia antileucemica intensiva	Differenze	Effetto relativo (95% IC)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	453 su 1,000	<b>127 su 1,000</b> (63 a 263)	<b>326 meno per 1,000</b> (390 meno a 190 meno)	<b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi	804 su 1,000	<b>458 su 1,000</b> (362 a 579)	<b>346 meno per 1,000</b> (442 meno a 225 meno)	<b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	800 su 1,000	<b>504 su 1,000</b> (360 a 696)	<b>296 meno per 1,000</b> (440 meno a 104 meno)	<b>RR 0.63</b> (0.45 a 0.87)	<p>Il panel ha ritenuto che l'entità del potenziale aumento dei casi di neutropenia febbrile con la terapia antileucemica intensiva sia bassa.</p>
Risultati	Con la migliore terapia di supporto	Con la terapia antileucemica intensiva	Differenze	Effetto relativo (95% IC)																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	453 su 1,000	<b>127 su 1,000</b> (63 a 263)	<b>326 meno per 1,000</b> (390 meno a 190 meno)	<b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi	804 su 1,000	<b>458 su 1,000</b> (362 a 579)	<b>346 meno per 1,000</b> (442 meno a 225 meno)	<b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)																					
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	800 su 1,000	<b>504 su 1,000</b> (360 a 696)	<b>296 meno per 1,000</b> (440 meno a 104 meno)	<b>RR 0.63</b> (0.45 a 0.87)																					

Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	889 su 1,000	<b>631 su 1,000</b> (533 a 738)	<b>258 meno per 1,000</b> (356 meno a 151 meno)	<b>RR 0.71</b> (0.60 a 0.83)
Mortalità valutata con: rischio di morte	889 su 1,000	<b>998 su 1,000</b> (988 a 1,000)	<b>109 più per 1,000</b> (99 più a 111 più)	<b>HR 2.80</b> (2.01 a 3.90)
Remissione completa valutata con: durata della remissione completa	1 studio riporta questo risultato. La differenza per la durata della remissione completa era 2.1 mesi più corta quando i pazienti ricevevano terapia antileucemica intensiva rispetto alla migliore terapia di supporto.			
Eventi avversi seri: Polmonite valutata con: proporzione di pazienti con grado 3+ AE follow up: mediana 24.4 mesi	50 su 1,000	<b>48 su 1,000</b> (7 a 322)	<b>3 meno per 1,000</b> (43 meno a 272 più)	<b>RR 0.95</b> (0.14 a 6.44)
Eventi avversi seri: neutropenia febbrile valutata con: proporzione di pazienti con grado 3+ AE follow up: mediana 24.4 mesi	275 su 1,000	<b>311 su 1,000</b> (157 a 608)	<b>36 più per 1,000</b> (118 meno a 333 più)	<b>RR 1.13</b> (0.57 a 2.21)

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità delle prove per i risultati più importanti è bassa.	<p>Il panel ha ritenuto che la mortalità era l'outcome fondamentale di interesse. Le evidenze per questo out come sono di bassa qualità.</p> <p>La discussione del panel si è concentrata sul bias di confondimento residuo e di selezione, inerenti agli studi osservazionali che costituiscono la base della maggioranza delle evidenze per questo quesito. Sulla</p>

		base di ciò e ad addizionali considerazioni circa il rischio di bias, la qualità delle prove per gli outcomes fondamentali è stata ritenuta bassa.
--	--	--

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>3 studi hanno riportato evidenze riguardo a come i pazienti valutino i risultati. [1-3]</p> <p>Nel primo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di diversi outcomes per 125 pazienti con LAM nel Regno Unito, la cui età variava da 18 a 87 anni (mediana 50 anni), con i seguenti risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione (mediana, IQR), 0.70, 0.50 a 0.90</li> <li>- Recidiva (mediana, IQR), 0.10, -0.10 a 0.50</li> <li>- Stato funzionale (funzionalmente guariti) (mediana, IQR), 0.80, 0.70 a 0.90</li> <li>- Non vi erano differenze statisticamente significative tra uomini e donne.</li> </ul> <p>Nel secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato del fallimento di cura, recidiva e refrattarietà di malattia in 210 pazienti, dei quali 24.3% avevano almeno 55 anni o più anziani. La mediana (IQR) era 0.50 (0.45 a 0.57)</p> <p>Nel terzo studio, i ricercatori hanno valutato l'utilità di diversi stati di salute per 300 pazienti non necessariamente affetti da LAM, con età media di 44 anni. I risultati sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remissione completa, 0.88</li> <li>- recidiva, 0.36</li> <li>- infezioni gravi, -0.22 (dalla remissione completa)</li> <li>- eccessiva citopenia, -0.10 (dalla remissione completa)</li> </ul> <p>Gli stati di salute e le utilità variano da 0 a 1, dove 0 rappresenta il decesso e 1 un'ottima salute.</p>	<p>Il panel ha discusso su come la maggior parte dei pazienti sia portata ad attribuire un valore alto per ogni intervento terapeutico che offra la possibilità di remissione e il miglioramento dello stato funzionale.</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Vi sono prove di bassa qualità di grandi benefici e piccoli svantaggi. Sembra che i pazienti valorizzino i benefici che la terapia intensiva può potenzialmente procurare.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che i benefici nel proporre una terapia antileucemica sugli outcomes di salute possano superarne gli svantaggi, anche considerando l'incertezza dell'evidenza.</p> <p>Considerato il valore attribuito ai benefici associati alla terapia intensiva, il panel ha ritenuto che il bilancio degli effetti probabilmente favorisce l'intervento.</p> <p>Il panel ha inoltre considerato l'evidenza del confronto tra trattamenti meno intensivi con la miglior terapia di supporto. Considerato che vi è una moderata qualità delle evidenze a favore della superiorità di trattamenti meno intensivi quando confrontati con la miglior terapia di supporto, e che non vi sono evidenze convincenti riguardo la non-inferiorità delle terapie antileucemiche intensive rispetto alle meno intensive, si è dedotto che anche la terapia intensiva sia superiore alla miglior terapia di supporto.</p>

### Risorse richieste

Quanto sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Costi elevati</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Moderato risparmio</li> <li>○ Elevato risparmio</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Vi è una revisione sistematica nella quale i ricercatori hanno indagato i fattori di costo rilevanti per questo quesito.[4] I ricercatori evidenziano quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fattori di costo per la miglior terapia di supporto: farmaci (15%), materiale di supporto (10%), valutazioni di monitoraggio (1%) e supporto trasfusionale (70%)</li> <li>- I costi risultavano \$4685 per pazienti che avevano ricevuto la miglior terapia di supporto.</li> </ul> <p>Un altro studio, condotto in Francia, evidenziava[5]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso medio di unità di emazie concentrate, 22 per la terapia intensiva e 7.5 per la miglior terapia di supporto</li> <li>- Uso medio dei concentrati piastrinici, 18 per la terapia intensiva e 2 per la miglior terapia di supporto</li> <li>- Uso medio di plasma fresco congelato, 0 per entrambi i gruppi</li> </ul>	<p>Il panel ha notato che i costi delle terapie antileucemiche e della miglior terapia di supporto possono variare tra le regioni e le istituzioni, e che le risorse possono essere limitate istituzionalmente o a livello di diversi sistemi sanitari.</p> <p>I costi associati alla terapia antileucemica venivano considerati generalmente alti; il panel non ha ritenuto tale considerazione come primaria. Anche i costi della miglior terapia di supporto possono essere sostanziali, e variabili sulla base di una data necessità clinica del paziente.</p>
--	--	--

## Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto basso</li> <li>○ Basso</li> <li>● Moderato</li> <li>○ Alto</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Vi sono dei dubbi riguardo all'applicabilità per gli studi considerati, pertanto gli elementi di prova sono stati ritenuti non pertinenti.</p>	<p>La terapia antileucemica intensiva è più costosa della miglior terapia di supporto.</p> <p>Questo fattore non ha influenzato significativamente la raccomandazione.</p>

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il comparatore</li> <li>○ Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li>○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non abbiamo rinvenuto alcuna prova della ricerca.</p>	<p>Questo fattore non ha avuto un peso sostanziale per la raccomandazione.</p> <p>Tuttavia il panel ha discusso sul fatto che, considerati i possibili maggiori benefici della terapia intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto, la prima sia favorita indipendentemente dai costi aggiuntivi.</p>
--	--	---

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ridotto</li> <li>○ Probabilmente ridotto</li> <li>○ Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente aumentato</li> <li>○ Aumentato</li> <li>○ Variabile</li> <li>● Non noto</li> </ul>	<p>Uno studio, nel quale i ricercatori hanno analizzato i dati di 61.775 pazienti con LAM dal USA National Cancer Database,[6] di cui più del 70% avevano un'età maggiore a 55 anni, ha evidenziato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gli uomini hanno maggior probabilità di ricevere un trattamento rispetto alle donne (OR, 1.07; 95% IC 1.03 a 1.12)</li> <li>- gli afro-americani hanno meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto ai bianchi (OR 0.84, 95% IC, 0.73 a 0.96) e ad altri (OR, 0.85; 95% IC, 0.78 a 0.93)</li> <li>- pazienti con redditi medi più bassi hanno meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto a pazienti con redditi medi più alti (ORs varia da 0.80 a 0.90)</li> <li>- la distanza percorsa è stata associata alla possibilità di ricevere un trattamento (meno distanza, meno probabilità di ricevere una terapia)</li> <li>- la probabilità di trattamento diminuiva per pazienti non assicurati</li> <li>- la gestione presso i centri accademici ha aumentato la probabilità di ricevere la terapia</li> </ul> <p>Un altro studio, in cui i ricercatori hanno incluso i dati di 2.134 pazienti con età superiore a 60 anni, ha evidenziato che i pazienti con minor grado di istruzione avevano meno probabilità di ricevere una terapia intensiva (OR, 0.65; 95% IC 0.44 a 0.98[7]</p> <p>In un terzo studio[8], nel quale i ricercatori hanno incluso i dati di circa 6.500 pazienti della California con età superiore a 60 anni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i pazienti più anziani hanno meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto a pazienti di 40-50 anni (OR per 60 a 75, 95% IC 0.80 a 0.86; OR per 76+, 0.43, 95% IC 0.41 a 0.46)</li> <li>- le donne potrebbero avere meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto agli uomini (OR, 0.98, 95% IC 0.94 a 1)</li> <li>- non vi sono differenze statisticamente significative tra razze/etnie (asiatici, ispanici, e neri rispetto ai bianchi).</li> <li>- la probabilità di trattamento diminuisce in base allo stato di istruzione nSES (OR 0.89 a 0.91)</li> <li>- pazienti con rischio citogenetico favorevole hanno più probabilità di ricevere un trattamento (OR, 1.15; 95% IC 1.09 a 1.22)</li> </ul> <p>Un quarto studio[9] in cui i ricercatori hanno incluso i dati di 11088 pazienti dalla California, dei quali il 61% aveva un'età uguale o superiore a 60 anni, ha evidenziato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i pazienti di colore avevano meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto ai bianchi (OR, 0.74; 05% IC, 0.61 a 0.91); senza differenze tra ispanici e bianchi.</li> <li>- le donne potrebbero avere meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto agli uomini (OR, 1.10; 95% IC 0.99 a 1.20)</li> </ul>	<p>Questo fattore non ha avuto un peso sostanziale per la raccomandazione.</p>

	- i pazienti anziani tendono a ricevere trattamenti più indulgenti - i pazienti con maggiori comorbidità hanno meno probabilità di ricevere un trattamento (OR varia da 0.71 a 0.52)	
--	---	--

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Uno studio, in cui i ricercatori hanno incluso 125 partecipanti con un'età mediana di 50 anni nel Regno Unito, ha evidenziato che la mediana dello stato di salute (IQR) nel ricevere un trattamento con chemioterapia è 0.50 (0 a 0.60). Gli stati di salute variano da 0 a 1, dove 0 rappresenta il decesso e 1 un'ottima salute.[1]</p>	<p>Il panel aveva un parere unanime nel ritenere che i pazienti con LAM tendono ad attribuire un alto valore circa l'appropriatezza nell'essere trattati con terapia antileucemica. Il panel ha discusso sul fatto che la maggior parte dei pazienti tende ad attribuire un alto valore nell'avere l'opportunità di ricevere gli interventi terapeutici a cui potrebbero essere candidati, soprattutto quando il bilancio rischi-benefici risulta incerto.</p>

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Non identificate prove di evidenza.</p>	<p>Questo fattore non ha avuto un peso sostanziale per la raccomandazione.</p>

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	<b>Grande</b>		Varia	Non so

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

## 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 ○	<b>Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●</b>
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

## Raccomandazione

Il panel delle linee guida ASH suggerisce di offrire una terapia antileucemica intensiva rispetto alla sola miglior terapia di supporto per i pazienti **adulti  $\geq$  60 anni** con nuova diagnosi di LAM (raccomandazione condizionale, basata su basse certezze di evidenza).

## Raccomandazione correlata

**1. Per i pazienti adulti  $\geq$  60 anni con nuova diagnosi di LAM, è preferibile una terapia antileucemica meno intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto?**

Il panel delle linee guida ASH raccomanda di offrire una terapia antileucemica meno intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto solo per i pazienti **adulti  $\geq$  60 anni** con nuova diagnosi di LAM (raccomandazione forte, con moderate certezze di evidenza).

## Giustificazione

Questa raccomandazione assegna un alto valore ai potenziali benefici della terapia antileucemica intensiva per tutti i pazienti con LAM candidabili a tale trattamento, e a quanto sia importante la percezione di pazienti e clinici verso il trattamento stesso e i suoi potenziali benefici. Gli oneri, i costi e le problematiche di fattibilità potenziali sono stati ritenuti meno importanti, e gli effetti desiderabili nell'offrire una terapia antileucemica sono stati considerati superiori alle conseguenze indesiderabili.

## Considerazioni relative al sottogruppo

Questa raccomandazione si applica a pazienti per cui è atteso un beneficio dalla terapia antileucemica, sulla base di considerazioni cliniche quali lo stato funzionale basale e le possibilità di remissione.

## Considerazioni per l'implementazione

Non sono state identificate criticità di rilievo riguardo all'implementazione secondo il giudizio del panel.

## Priorità della ricerca

Vi è la necessità di studi comparativi per questo quesito, con una valutazione più rigorosa dei benefici e dei rischi associati. Il design di studio ottimale per analizzare il quesito di questa raccomandazione è quello di un trial clinico randomizzato ben strutturato, che ponga a confronto le opzioni di interesse. Potrebbero essere valutabili anche studi osservazionali, nei quali gruppi simili di pazienti **adulti ≥ 60 anni** con LAM vengono sottoposti a terapia antileucemica o alla miglior terapia di supporto.

# Evidence Profile

## QUESITO 1A

**Domanda:** terapia antileucemica intensiva confrontata con la miglior terapia di supporto per pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM  
**Setting:** popolazione

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Miglior terapia di supporto	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
<b>Mortalità (follow up: 30 giorni; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
5 <sup>1,2,3,4,5</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante <sup>b</sup>	Non importante	Non importante	nessuno	86/501 (17.2%)	135/298 (45.3%)	<b>RR 0.28</b> (0.14 a 0.58)	<b>326 meno per 1,000</b> (da 390 meno a 190 meno)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Mortalità (follow up: 6 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
2 <sup>6,7</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	51/112 (45.5%)	45/56 (80.4%)	<b>RR 0.57</b> (0.45 a 0.72)	<b>346 meno per 1,000</b> (da 442 meno a 225 meno)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Mortalità (follow up: 1 anno; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
6 <sup>4,6,7,8,9,10</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante <sup>b</sup>	Non importante	Non importante	nessuno	208/346 (60.1%)	245/279 (87.8%)	<b>RR 0.69</b> (0.60 a 0.80)	<b>272 meno per 1,000</b> (da 351 meno a 176 meno)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Mortalità (valutato con: rischio di morte)</b>												
1 <sup>11</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	-/70	87.8%	<b>HR 0.36</b> (0.26 a 0.50)	<b>347 meno per 1,000</b> (da 457 meno a 227 meno)	⊕⊕○○ BASSA	

**Sopravvivenza globale (valutato con: sopravvivenza globale mediana riportata in mesi)**

№ degli studi	Valutazione della certezza						№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Miglior terapia di supporto	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
25 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	25 studi (di tipo confronto tra bracci) riportavano questo risultato. 24 confronti riportavano una sopravvivenza globale (OS) più lunga con la terapia antileucemica intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto; solo 1 studio riportava una più breve sopravvivenza globale non significativa. La differenza nella durata dell'OS variava da 1.2 mesi più corta a 17.1 mesi più lunga con la terapia antileucemica intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto.				⊕⊕○○ BASSA	

**Remissione completa (valutata con: durata della remissione completa)**

1 <sup>11</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>c</sup>	nessuno	1 studio riportava questo risultato. La differenza nella durata della remissione completa era 2.1 mesi più breve quando i pazienti ricevevano la terapia antileucemica intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto.				⊕○○○ MOLTO BASSA	
-----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	---	--	--	--	---------------------	--

**Eventi avversi seri: polmonite (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione di pazienti con grado 3+ AE)**

1 <sup>10</sup>	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>c</sup>	nessuno	2/42 (4.8%)	2/40 (5.0%)	<b>RR 0.95</b> (0.14 a 6.44)	<b>3 meno per 1,000</b> (da 43 meno a 272 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
-----------------	----------------------	-------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	-------------	-------------	---------------------------------	---	---------------------	--

**Eventi avversi seri: neutropenia febbrile (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione di pazienti con grado 3+ AE)**

1 <sup>10</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>c</sup>	nessuno	13/42 (31.0%)	11/40 (27.5%)	<b>RR 1.13</b> (0.57 a 2.21)	<b>36 più per 1,000</b> (da 118 meno a 333 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
-----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	--

**Eventi avversi seri: shock settico – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Eventi avversi seri: accesso in unità di terapia intensiva – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Eventi avversi seri: insufficienza multi-organo – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Eventi avversi seri: insufficienza respiratoria acuta – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Alterazione della qualità di vita – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Alterazione funzionale – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Impegno dei caregivers – non riportato**

№ degli studi	Valutazione della certezza						№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Miglior terapia di supporto	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

**Trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (follow up: 12 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali)**

1 <sup>24</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>c</sup>	nessuno	148/1979 (7.5%)	7/1721 (0.4%)	RR 18.39 (8.64 a 39.13)	71 più per 1,000 (da 31 più a 155 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
-----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	-----------------	---------------	----------------------------	---	---------------------	--

**Ospedalizzazione (follow up: da 7.2 mesi a 12.0 mesi; valutato con: numero totale di giorni trascorsi in ospedale)**

2 <sup>24,25</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>d</sup>	nessuno	2 studi riportavano questo risultato. 1 riportava una più lunga durata iniziale dell'ospedalizzazione con la terapia antileucemica intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto (21.5 rispetto a 7.6 giorni; p<0.0001), sebbene differenze minori sono state segnalate per successivi ricoveri. 1 studio riportava più giorni di ricovero per paziente-anno (mediana 99.5 [intervallo 27-150] giorni vs. 80 [27-150] giorni) con la terapia antileucemica intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto.			⊕○○○ MOLTO BASSA	
--------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	---	--	--	---------------------	--

**Ospedalizzazione in unità di terapia intensiva (follow up: 12 mesi; valutato con: numero totale di giorni trascorsi in unità di terapia intensiva)**

1 <sup>24</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>c</sup>	nessuno	Solo 1 studio riportava questo risultato. La durata media del ricovero in unità di terapia intensiva era più lunga per i pazienti trattati con terapia antileucemica intensiva rispetto alla miglior terapia di supporto (p<0.0001), e la differenza era maggiore per quanto riguarda il ricovero iniziale (11.1 vs. 5.4 giorni).			⊕○○○ MOLTO BASSA	
-----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	---	--	--	---------------------	--

CI: Intervallo di confidenza; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

**Spiegazioni**

- Siccome i bias di selezione e da confondi mento dei risultati segnalati sono stati presi in considerazione nella valutazione iniziale del corpo delle evidenze, non abbiamo declassato per il rischio di bias in questo caso.
- L'eterogeneità è stata statisticamente significativa, anche se non vi è stata una sovrapposizione in tutti gli IC, tutti gli studi hanno dimostrato un beneficio. Pertanto non abbiamo declassato per mancanza di riproducibilità dei risultati.
- Solo uno studio incluso riportato per questo risultato.
- Non è stato possibile effettuare un'analisi cumulativa ma è probabile che la stima aggregata avrebbe superato l'effetto nullo.

**Riferimenti**

- Zheng ZH, Hu JD Liu TB Chen XJ Li J Chen BY Zheng XY. [Efficacy of remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi*; 2012.
- Strasser-Weippl K, Schreder M Zojer N Ludwig H. Treatment outcome in AML: A single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo*; 2012.
- Semochkin SV, Tolstykh TN Arkhipova NV Ivanova VL Klyueva OV Lunin VV Misyrina EN Tumanova MV Khuazheva NK. [Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow]. *Ter Arkh*; 2015.
- Yi HG, Lee MH, Kim CS, Hong J, Park J, Lee JH, Han BR, Kim HY, Zang DY, Kim SH, Park SK, Hong DS, Lee GJ, Jin JY. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res*; 2015.
- Bories P, Bertol S, Berard E, Laurent J, Duchayne E, Sarry A, Delabesse E, Beyne-Rauzy O, Huguet F, Recher C. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol*; 2014.
- McMullin MF, MacKenzie G. Survival from acute myeloid leukaemia in patients over 55 years of age in northern Ireland: a discrete population. *Hematol*; 2001.
- Yang H, Niu JH, Zhu CY, Zhang Q, Zhu HY, Yao ZL, Zhou MH, Wang QS, Yu L, Jing Y. [Analysis of efficacy and prognosis of induction chemotherapy in 76 elderly patients with acute myeloid leukemia (non-APL)]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*; 2014.
- Rodrigues CA, Chauffaille ML Pelloso LA Ghaname FS Kerbauy DM Campos MG Yamamoto Mq. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res*; 2003.
- van der Helm LH, Scheepers ER Veeger NJ Daenen SM Mulder AB van den Berg E Vellenga E Huls G. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol*; 2013.
- Dombret H, Seymour JF Butrym A Wierzbowska A Selleslag D Jang JH Kumar R Cavenagh J Schuh AC Candoni A Recher C Sandhu I Bernal del Castillo T Al-Ali HK Martinelli G Falantes J Noppeney R Stone RM Minden MD McIntyre H Songer S Lucy LM Beach CL Dohner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*; 2015.
- Cannas G, Fattoum J Boukhit M Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol*; 2015.
- Bassan R, Buelli M Viero P Minotti C Barbui T. The management of acute myelogenous leukemia in the elderly: ten-year experience in 118 patients. *Hematol Oncol*; 1992.
- Kim SJ, Cheong JW Kim DY Lee JH Lee KH Kim YK Kim HJ Song IC Jo DY Lee JO Bang SM Park J Lee JH Lee WS Joo YD Maeng CH Yoon HJ Lee NR Kwak JY Kim KH Won JH Han BR Zang DY Moon JH Sohn SK Bae SH Ryoo HM Kim SY Lee MH Min YH, Party, Korean Society of Hematology AML/MDS Working. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol*; 2014.
- Kim DS, Kang KW Yu ES Kim HJ Kim JS Lee SR Park Y Sung HJ Yoon SY Choi CW Kim BS. Selection of elderly acute myeloid leukemia patients for intensive chemotherapy: effectiveness of intensive chemotherapy and subgroup analysis. *Acta Haematol*; 2015.
- Latagliata R, Sgadari C Pisani F Falconi M Spadea A Vegna ML Petti MC. Acute nonlymphocytic leukemia in the elderly: results of a retrospective study. *Haematologica*; 1989.
- Sajid R, Moiz B Ali N Kamran N Adil AN Shaikh U Khurshid M. Therapeutic outcomes of older patients with acute myeloid leukemia. *Saudi Med J*; 2010.

17. Sebban C, Archimbaud E, Coiffier B, Guyotat D, Treille-Ritouet D, Maupas J, Fiere D. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients: a retrospective study. *Cancer*; 1988.
18. Aström M, Bodin L, Nilsson I, Tidefelt U. Treatment, long-term outcome and prognostic variables in 214 unselected AML patients in Sweden. *Br J Cancer*; 2000.
19. Di Febo A, Mele L, Fianchi L, Scardocci A, Voso MT, Falucci P, Trapè G, Leone G, Pagano L. Acute myeloid leukemia in elderly patients aged over 75 years: experience of a single centre. *Leuk Lymphoma*; 2003.
20. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, Sanz G, List AF, Gore S, Seymour JF, Dombret H, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach CL, Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*; 2010.
21. Heiblig M, Le Jeune C, Elhamri M, Balsat M, Tigaud I, Plesa A, Barraco F, Labussière H, Ducastelle S, Nicolini F, Wattel E, Salles G, Thomas X. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly acute myeloid leukemia patients (age 70 years or older): the Lyon-university hospital experience. *Leuk Lymphoma*; 2017.
22. Kahl C, Krahl R, Becker C, Al-Ali HK, Sayer HG, Schulze A, Herold M, Hänel M, Scholl S, Hochhaus A, Uharek L, Maschmeyer G, Haehling D, Junghanß C, Peter N, Kämpfe D, Kettner E, Heinicke T, Fischer T, Kreibich U, Wolf HH, Niederwieser D. Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematology and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*; 2016.
23. Liu H, Fu R, Li L, Wang G, Song J, Ruan E, Wang H, Wu Y, Wang X, Ding K, Shao Z. Comparison of reduced-intensity idarubicin and daunorubicin plus cytarabine as induction chemotherapy for elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clin Drug Investig*; 2017.
24. Sacks NC, Cyr PL, Louie AC, Liu Y, Chiarella MT, Sharma A, Chung KC. Burden of acute myeloid leukemia among older, newly diagnosed patients: retrospective analysis of data from the 2010-2012 Medicare Limited Data Set. *Clin Ther*; 2018.
25. Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*; 2015.

## QUESITO 1B

### Per pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM, è preferibile una terapia antileucemica meno intensiva o la miglior terapia di supporto?

POPOLAZIONE:	Pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM
INTERVENTO:	terapia antileucemica meno intensiva
CONFRONTO:	miglior terapia di supporto
ESITI PRINCIPALI:	mortalità; sopravvivenza globale; remissione completa; eventi avversi seri: neutropenia febbrile; eventi avversi seri: polmonite; eventi avversi seri: shock settico; eventi avversi seri: ricovero in unità di terapia intensiva; eventi avversi seri: insufficienza multi-organo; eventi avversi seri: insufficienza respiratoria acuta; alterazione della qualità di vita; alterazione funzionale; carico sui caregivers; trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche; ospedalizzazione
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTO DI INTERESSI:	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno

## VALUTAZIONE

### Problema

Il problema rappresenta una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Non identificata alcuna evidenza della ricerca	Il panel dà priorità a questo quesito, riconoscendo l'importanza dell'orientamento per i medici in prima linea riguardo alla possibilità di offrire di routine una terapia antileucemica ai pazienti più anziani con LAM.

### Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

<b>Risultati</b>	<b>Con la miglior terapia di supporto</b>	<b>Con la terapia antileucemica meno intensiva</b>	<b>Differenze</b>	<b>Effetto relativo (95% IC)</b>
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	872 per 1,000	<b>698 per 1,000</b> (602 a 802)	<b>174 meno per 1,000</b> (270 meno a 70 meno)	<b>RR 0.80</b> (0.69 a 0.92)
Ospedalizzazione valutata con: numero totale dei giorni di ricovero follow up: da 6 mesi a NA mesi	1 studio riportava questo risultato. La differenza nella durata dell'ospedalizzazione era 2.0 giorni più lunga quando i pazienti ricevevano la terapia antileucemica a più bassa intensità rispetto alla miglior terapia di supporto.			
Eventi avversi seri: neutropenia febbrile valutata con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: da 18.5 mesi a 30.0 mesi	172 per 1,000	<b>235 per 1,000</b> (103 a 541)	<b>64 più per 1,000</b> (69 meno a 369 più)	<b>RR 1.37</b> (0.60 a 3.15)
Eventi avversi seri: polmonite valutata con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: da 18.5 mesi a 24.4 mesi	50 per 1,000	<b>190 per 1,000</b> (49 a 746)	<b>140 più per 1,000</b> (2 meno a 696 più)	<b>RR 3.80</b> (0.97 a 14.92)
Mortalità valutata con: proporzione dei	158 per 1,000	<b>175 per 1,000</b> (125 a 247)	<b>17 più per 1,000</b>	<b>RR 1.11</b>

Il panel ha ritenuto che l'entità dei benefici potenziali della terapia antileucemica meno intensiva sulla mortalità sia moderata.

	pazienti deceduti follow up: 30 giorni			(33 meno a 89 più)	(0.79 a 1.56)
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	462 per 1,000	<b>208 per 1,000</b> (115 a 374)	<b>254 meno per 1,000</b> (346 meno a 88 meno)	<b>RR 0.45</b> (0.25 a 0.81)
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi	656 per 1,000	<b>498 per 1,000</b> (413 a 603)	<b>157 meno per 1,000</b> (243 meno a 52 meno)	<b>RR 0.76</b> (0.63 a 0.92)
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	877 per 1,000	<b>561 per 1,000</b> (360 a 886)	<b>316 meno per 1,000</b> (518 meno a 9 più)	<b>RR 0.64</b> (0.41 a 1.01)
	Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: da 18.5 mesi a 30.0 mesi	842 per 1,000	<b>803 per 1,000</b> (715 a 866)	<b>39 meno per 1,000</b> (127 meno a 24 più)	<b>HR 0.88</b> (0.68 a 1.09)
	Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: mediana 35 mesi	877 per 1,000	<b>369 per 1,000</b> (285 a 455)	<b>508 meno per 1,000</b> (592 meno a 422 meno)	<b>HR 0.22</b> (0.16 a 0.29)
	Eventi avversi seri: shock settico valutato con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: mediana 18.5 mesi	83 per 1,000	<b>142 per 1,000</b> (83 a 243)	<b>59 più per 1,000</b> (0 meno a 160 più)	<b>RR 1.71</b> (1.00 a 2.93)

	Remissione completa – non riportata	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-
--	-------------------------------------	-------------	-------------------------------	--	---

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input checked="" type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>						<p>Il panel ha ritenuto che l'entità dei potenziali svantaggi in termini di eventi avversi sia bassa.</p>
	<b>Risultati</b>	<b>Con la migliore terapia di supporto</b>	<b>Con la terapia antileucemica meno intensiva</b>	<b>Differenze</b>	<b>Effetto relativo (95% IC)</b>	
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	872 per 1,000	<b>698 per 1,000</b> (602 a 802)	<b>174 meno per 1,000</b> (270 meno a 70 meno)	<b>RR 0.80</b> (0.69 a 0.92)	
	Ospedalizzazione valutata con: numero totale dei giorni di ricovero follow up: da 6 mesi a NA mesi	1 studio riportava questo risultato. La differenza nella durata dell'ospedalizzazione era 2.0 giorni più lunga quando i pazienti ricevevano la terapia antileucemica a più bassa intensità rispetto alla miglior terapia di supporto.				
	Eventi avversi seri: neutropenia febbrile valutata con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: da 18.5 mesi a 30.0 mesi	172 per 1,000	<b>235 per 1,000</b> (103 a 541)	<b>64 più per 1,000</b> (69 meno a 369 più)	<b>RR 1.37</b> (0.60 a 3.15)	

Eventi avversi seri: polmonite valutata con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: da 18.5 mesi a 24.4 mesi	50 per 1,000	<b>190 per 1,000</b> (49 a 746)	<b>140 più per 1,000</b> (2 meno a 696 più)	<b>RR 3.80</b> (0.97 a 14.92)
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	158 per 1,000	<b>175 per 1,000</b> (125 a 247)	<b>17 più per 1,000</b> (33 meno a 89 più)	<b>RR 1.11</b> (0.79 a 1.56)
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	462 per 1,000	<b>208 per 1,000</b> (115 a 374)	<b>254 meno per 1,000</b> (346 meno a 88 meno)	<b>RR 0.45</b> (0.25 a 0.81)
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 6 mesi	656 per 1,000	<b>498 per 1,000</b> (413 a 603)	<b>157 meno per 1,000</b> (243 meno a 52 meno)	<b>RR 0.76</b> (0.63 a 0.92)
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	877 per 1,000	<b>561 per 1,000</b> (360 a 886)	<b>316 meno per 1,000</b> (518 meno a 9 più)	<b>RR 0.64</b> (0.41 a 1.01)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: da 18.5 mesi a 30.0 mesi	842 per 1,000	<b>803 per 1,000</b> (715 a 866)	<b>39 meno per 1,000</b> (127 meno a 24 più)	<b>HR 0.88</b> (0.68 a 1.09)
Mortalità valutata con: rischio di morte	877 per 1,000	<b>369 per 1,000</b> (285 a 455)	<b>508 meno per 1,000</b> (592 meno	<b>HR 0.22</b>

	follow up: mediana 35 mesi			a 422 meno)	(0.16 a 0.29)
	Eventi avversi seri: shock settico valutato con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE follow up: mediana 18.5 mesi	83 per 1,000	<b>142 per 1,000</b> (83 a 243)	<b>59 più per 1,000</b> (0 meno a 160 più)	<b>RR 1.71</b> (1.00 a 2.93)
	Remissione completa – non riportata	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità delle prove per i risultati più importanti è moderata.	Il panel ha ritenuto che la mortalità era l'outcome fondamentale di interesse. La mortalità ad un anno è stata prioritaria. Evidenze di qualità moderata da studi randomizzati ed evidenze di qualità molto bassa da studi osservazionali sono state disponibili per questo confronto.

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità	3 studi hanno riportato evidenze riguardo a come i pazienti valutino i risultati. [1-3]	Il panel ha discusso su come i pazienti attribuiscono un valore alto per ogni intervento terapeutico che offra la possibilità di

<p>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</p> <p>● Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>Nel primo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di diversi outcomes per 125 pazienti con LAM nel Regno Unito, la cui età variava da 18 a 87 anni (mediana 50 anni), con i seguenti risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione (mediana, IQR), 0.70, 0.50 a 0.90</li> <li>- Recidiva (mediana, IQR), 0.10, -0.10 a 50</li> <li>- Stato funzionale (funzionalmente guariti) (mediana, IQR), 0.80, 0.70 a 0.90</li> <li>- Non vi erano differenze statisticamente significative tra uomini e donne.</li> </ul> <p>Nel secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato del fallimento di cura, recidiva e refrattarietà di malattia in 210 pazienti, dei quali 24.3% avevano almeno 55 anni o più anziani. La mediana (IQR) era 0.50 (0.45 a 0.57)</p> <p>Nel terzo studio, i ricercatori hanno valutato l'utilità di diversi stati di salute per 300 pazienti non necessariamente affetti da LAM, con età media di 44 anni. I risultati sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remissione completa, 0.88</li> <li>- recidiva, 0.36</li> <li>- infezioni gravi, -0.22 (dalla remissione completa)</li> <li>- eccessiva citopenia, -0.10 (dalla remissione completa)</li> </ul> <p>Gli stati di salute e le utilità variano da 0 a 1, dove 0 rappresenta il decesso e 1 un'ottima salute.</p>	<p>remissione, il miglioramento dello stato funzionale e la riduzione della probabilità di recidiva.</p>
---	--	--

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ Favorisce il confronto</p> <p>○ Probabilmente favorisce il confronto</p> <p>○ Non favorisce né l'intervento né il confronto</p> <p>○ Probabilmente favorisce l'intervento</p> <p>● Favorisce l'intervento</p> <p>○ Varia</p> <p>○ Non so</p>	<p>Vi sono prove di moderata qualità per benefici e svantaggi moderati. Sembra che i pazienti valorizzino i benefici rispetto ai potenziali svantaggi che la terapia meno intensiva può potenzialmente procurare.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che i benefici nel proporre una terapia antileucemica meno intensiva sugli outcomes di salute possano superarne gli svantaggi, anche considerando l'incertezza dell'evidenza.</p> <p>Considerato il valore attribuito ai benefici associati alla terapia meno intensiva, il panel ha ritenuto che il bilancio degli effetti probabilmente favorisce l'intervento.</p>

## Risorse richieste

Quanto sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevati</li> <li>● Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Moderato risparmio</li> <li>○ Elevato risparmio</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Vi è una revisione sistematica nella quale i ricercatori hanno indagato i fattori di costo rilevanti per questo quesito.[4] I ricercatori evidenziano quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fattori di costo per la terapia antileucemica meno intensiva: farmaci (86%), materiale di supporto (4%), valutazioni di monitoraggio (1%) e supporto trasfusionale (9%)</li> <li>- Fattori di costo per la miglior terapia di supporto: farmaci (15%), materiale di supporto (10%), valutazioni di monitoraggio (1%) e supporto trasfusionale (70%)</li> <li>- I costi risultavano 36.801 USD per i pazienti che ricevevano la terapia a bassa intensità e 4685 per i pazienti che ricevevano la miglior terapia di supporto.</li> <li>- I costi per il supporto trasfusionale erano simili per la terapia a ridotta intensità e per la miglior terapia di supporto.</li> </ul> <p>Un altro studio, condotto in Francia, evidenziava[6]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso medio di unità di emazia concentrate, 15 per la terapia a ridotta intensità e 7.5 per la miglior terapia di supporto</li> <li>- Uso medio dei concentrati piastrinici, 5 per la terapia a ridotta intensità e 2 per la miglior terapia di supporto</li> <li>- Uso medio di plasma fresco congelato, 0 per entrambi i gruppi</li> </ul>	<p>Il panel ha notato che i costi delle terapie antileucemiche e della miglior terapia di supporto possono variare tra le regioni e le istituzioni, e che le risorse possono essere limitate istituzionalmente o a livello di diversi sistemi sanitari.</p> <p>I costi associati alla terapia antileucemica venivano considerati generalmente moderati; il panel non ha considerato questo aspetto abbastanza importante per avere un peso nella raccomandazione. I costi della miglior terapia di supporto potrebbero essere altrettanto sostanziali e variabili in base alle necessità cliniche del paziente.</p>

### Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto basso</li> <li>○ Basso</li> <li>● Moderato</li> <li>○ Alto</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Vi sono dei dubbi riguardo all'applicabilità per gli studi considerati, pertanto gli elementi di prova sono stati ritenuti non pertinenti.</p>	<p>Alcuni studi sono stati esclusi per aver introdotto trattamenti non formalmente approvati secondo le indicazioni (es. tipifarnib).</p> <p>Questo fattore non ha influenzato significativamente la raccomandazione.</p>

### Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il comparatore</li> <li>○ Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li>● Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Sebbene la terapia a ridotta intensità sembri associata a benefici più importanti per gli outcomes di salute rispetto alla miglior terapia di supporto, vi sono anche costi più alti.</p>	<p>Questo fattore non ha avuto un peso sostanziale per la raccomandazione.</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ridotto</li> <li>○ Probabilmente ridotto</li> <li>○ Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente aumentato</li> <li>○ Aumentato</li> <li>○ Variabile</li> <li>● Non noto</li> </ul>	<p>Uno studio, nel quale i ricercatori hanno analizzato i dati di 61.775 pazienti con LAM dal USA National Cancer Database, di cui più del 70% avevano un'età maggiore a 55 anni, ha evidenziato che (Bhatt 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gli uomini hanno maggior probabilità di ricevere un trattamento rispetto alle donne (OR, 1.07; 95% IC 1.03 a 1.12)</li> <li>- gli afro-americani hanno meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto ai bianchi (OR 0.84, 95% IC, 0.73 a 0.96) e ad altri (OR, 0.85; 95% IC, 0.78 a 0.93)</li> <li>- pazienti con redditi medi più bassi hanno meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto a pazienti con redditi medi più alti (ORs varia da 0.80 a 0.90)</li> <li>- la distanza percorsa è stata associata alla possibilità di ricevere un trattamento (meno distanza, meno probabilità di ricevere una terapia)</li> <li>- la probabilità di trattamento diminuiva per pazienti non assicurati</li> <li>- la gestione presso i centri accademici ha aumentato la probabilità di ricevere la terapia</li> </ul> <p>Un altro studio, in cui i ricercatori hanno incluso i dati di 2.134 pazienti con età superiore a 60 anni, ha evidenziato che i pazienti con minor grado di istruzione avevano meno probabilità di ricevere una terapia intensiva (OR, 0.65; 95% IC 0.44 a 0.98)</p> <p>In un terzo studio (Jabo), nel quale i ricercatori hanno incluso i dati di circa 6.500 pazienti della California con età superiore a 60 anni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i pazienti più anziani hanno meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto a pazienti di 40-50 anni (OR per 60 a 75, 95% IC 0.80 a 0.86; OR per 76+, 0.43, 95% IC 0.41 a 0.46)</li> <li>- le donne potrebbero avere meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto agli uomini (OR, 0.98, 95% IC 0.94 a 1)</li> <li>- non vi sono differenze statisticamente significative tra razze/etnie (asiatici, ispanici, e neri rispetto ai bianchi).</li> </ul>	<p>Questo fattore non ha avuto un peso sostanziale per la raccomandazione.</p>

	<p>- la probabilità di trattamento diminuisce in base allo stato di istruzione nSES (OR 0.89 a 0.91)</p> <p>- pazienti con rischio citogenetico favorevole hanno più probabilità di ricevere un trattamento (OR, 1.15; 95% IC 1.09 a 1.22)</p> <p>Un quarto studio (Patel) in cui i ricercatori hanno incluso i dati di 11088 pazienti dalla California, dei quali il 61% aveva un'età uguale o superiore a 60 anni, ha evidenziato che:</p> <p>- i pazienti di colore avevano meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto ai bianchi (OR, 0.74; 05% IC, 0.61 a 0.91); senza differenze tra ispanici e bianchi.</p> <p>- le donne potrebbero avere meno probabilità di ricevere un trattamento rispetto agli uomini (OR, 1.10; 95% IC 0.99 a 1.20)</p> <p>- i pazienti più anziani hanno meno probabilità di ricevere un trattamento.</p> <p>- i pazienti con maggiori comorbidità hanno meno probabilità di ricevere un trattamento (OR varia da 0.71 a 0.52)</p>	
--	---	--

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Uno studio, in cui i ricercatori hanno incluso 125 partecipanti con un'età mediana di 50 anni nel Regno Unito, ha evidenziato che (Castejon 2018) la mediana dello stato di salute (IQR) nel ricevere un trattamento con chemioterapia è 0.50 (0 a 0.60). Gli stati di salute variano da 0 a 1, dove 0 rappresenta il decesso e 1 un'ottima salute.</p>	<p>Il panel aveva un parere unanime nel ritenere che i pazienti con LAM tendono ad attribuire un alto valore circa l'appropriatezza nell'essere trattati con terapia antileucemica. Il panel ha discusso sul fatto che la maggior parte dei pazienti tende ad attribuire un alto valore nell'aver l'opportunità di ricevere gli interventi terapeutici a cui potrebbero essere candidati, soprattutto quando il bilancio rischi-benefici risulta incerto.</p>

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Non identificate prove di evidenza.</p>	<p>Questo fattore non ha avuto un peso sostanziale per la raccomandazione.</p>

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

## 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 ●
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Il panel delle linee guida ASH raccomanda di offrire una terapia antileucemica a ridotta intensità rispetto alla sola miglior terapia di supporto per i pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM (raccomandazione forte, moderate certezze di evidenza).

### Giustificazione

Questa raccomandazione assegna un alto valore ai potenziali benefici della terapia antileucemica meno intensiva per tutti i pazienti con LAM candidabili a tale trattamento, e a quanto sia importante la percezione di pazienti e clinici verso il trattamento stesso e i suoi potenziali benefici. Gli oneri, i costi e le problematiche di fattibilità potenziali sono stati ritenuti meno importanti; mentre benefici e svantaggi sono stati considerati entrambi moderati, si è giudicato che i benefici possano superare d'importanza i potenziali svantaggi, tanto che l'offerta della terapia, quando appropriata, è stata considerata ideale.

### Considerazioni relative al sottogruppo

Questa raccomandazione si applica a pazienti per cui è atteso un beneficio dalla terapia antileucemica, sulla base di considerazioni cliniche quali lo stato funzionale basale e le possibilità di remissione.

### Considerazioni per l'implementazione

Non sono state identificate criticità di rilievo riguardo all'implementazione secondo il giudizio del panel.

## Priorità della ricerca

Vi è la necessità di studi comparativi per questo quesito, con una valutazione più rigorosa dei benefici e dei rischi associati. Il design di studio ottimale per analizzare il quesito di questa raccomandazione è quello di un trial clinico randomizzato ben strutturato, che ponga a confronto le opzioni di interesse. Potrebbero essere valutabili anche studi osservazionali, nei quali gruppi simili di pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM vengono sottoposti a terapia antileucemica o alla miglior terapia di supporto.

# Evidence Profile

## QUESITO 1B

**Domanda:** terapia antileucemica a ridotta intensità confrontata con la miglior terapia di supporto per pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:**

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Miglior terapia di supporto	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
<b>Mortalità (follow up: 30 giorni; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
1 <sup>1</sup>	Studi randomizzati	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>b</sup>	nessuno	13/118 (11.0%)	16/119 (13.4%)	<b>RR 0.82</b> (0.41 a 1.63)	<b>24 meno per 1,000</b> (da 79 meno a 85 più)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Mortalità (follow up: 30 giorni; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
4 <sup>2,3,4,5</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Importante <sup>d</sup>	Non importante	Non importante	nessuno	77/279 (27.6%)	115/249 (46.2%)	<b>RR 0.45</b> (0.25 a 0.81)	<b>254 meno per 1,000</b> (da 346 meno a 88 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Mortalità (follow up: 6 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
2 <sup>1,6</sup>	Studi randomizzati	Importante <sup>e</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	78/158 (49.4%)	101/154 (65.6%)	<b>RR 0.76</b> (0.63 a 0.92)	<b>157 meno per 1,000</b> (da 243 meno a 52 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Mortalità (follow up: 1 anno; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
2 <sup>1,7</sup>	Studi randomizzati	Importante <sup>f</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	121/162 (74.7%)	144/164 (87.8%)	<b>RR 0.85</b> (0.77 a 0.94)	<b>132 meno per 1,000</b> (da 202 meno a 53 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Mortalità (follow up: 1 anno; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
3 <sup>4,7,8</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Importante <sup>d</sup>	Non importante	Non importante	nessuno	128/202 (63.4%)	180/208 (86.5%)	<b>RR 0.72</b> (0.57 a 0.92)	<b>242 meno per 1,000</b> (da 372 meno a 69 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	

№ degli studi	Valutazione della certezza						№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Miglior terapia di supporto	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

**Mortalità (follow up: da 24.4 mesi a 30.0 mesi; valutato con: rischio di morte)**

3 <sup>1,7,9</sup>	Studi randomizzati	Importante <sup>g</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno		87.8%	HR 0.74 (0.60 a 0.91)	89 meno per 1,000 (da 161 meno a 25 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
--------------------	--------------------	-------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	-------	--------------------------	---	------------------	--

**Mortalità (follow up: mediana 35 mesi; valutato con: rischio di morte)**

2 <sup>5,10</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno		86.5%	HR 0.22 (0.16 a 0.29)	509 meno per 1,000 (da 591 meno a 424 meno)	⊕⊕○○○ BASSA	
-------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	-------	--------------------------	---	----------------	--

**Sopravvivenza globale (valutato con: sopravvivenza globale mediana riportata in mesi)**

4 <sup>1,7,9,11</sup>	Studi randomizzati	Importante <sup>h</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	4 studi (di tipo confronto tra bracci) riportavano questo risultato. In tutti emergeva una sopravvivenza globale più lunga con la terapia antileucemica a ridotta intensità rispetto alla miglior terapia di supporto. La differenza in termini di durata della sopravvivenza globale variava da 1.3 mesi più lunga a 11.1 mesi più lunga con la terapia antileucemica a ridotta intensità.				⊕⊕⊕○ MODERATA	
-----------------------	--------------------	-------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	--	--	--	------------------	--

**Sopravvivenza globale (valutato con: sopravvivenza globale mediana riportata in mesi)**

22 <sup>2,3,4,5,7,8,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	22 studi (23 di tipo confronto tra bracci) riportavano questo risultato. 22 su 23 comparazioni riportavano una sopravvivenza globale più lunga con la terapia antileucemica a ridotta intensità rispetto alla miglior terapia di supporto. 1 studio riportava una sopravvivenza globale non significativamente più corta con la terapia antileucemica a ridotta intensità. La differenza in termini di durata della sopravvivenza globale variava da 1.0 mesi più corta a 20.7 mesi più lunga quando i pazienti venivano trattati con la terapia antileucemica a ridotta intensità rispetto alla miglior terapia di supporto.				⊕⊕○○○ BASSA	
---	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	--	--	--	----------------	--

**Remissione completa (valutato con: durata della remissione completa)**

1 <sup>24</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>b</sup>	nessuno	1 studio riportava questo risultato. La differenza in termini di durata della remissione completa era di 3.2 mesi più corta quando i pazienti venivano trattati con la terapia antileucemica a ridotta intensità rispetto alla miglior terapia di supporto.				⊕○○○○ MOLTO BASSA	
-----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	---	--	--	--	----------------------	--

**Eventi avversi seri: neutropenia febbrile (follow up: mediana 30 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE)**

2 <sup>1,9</sup>	Studi randomizzati	Importante <sup>i</sup>	Importante <sup>d</sup>	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	49/225 (21.8%)	35/228 (15.4%)	RR 1.62 (0.35 a 7.63)	95 più per 1,000 (da 100 meno a 1,000 più)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
------------------	--------------------	-------------------------	-------------------------	----------------	-------------------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	----------------------	--

**Eventi avversi seri: neutropenia febbrile (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con grado 3+ AE)**

1 <sup>7</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>b</sup>	nessuno	46/153 (30.1%)	11/40 (27.5%)	RR 1.09 (0.63 a 1.91)	25 più per 1,000 (da 102)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	----------------	---------------	--------------------------	---------------------------	----------------------	--

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Miglior terapia di supporto	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
										meno a 250 più)		

**Eventi avversi seri: polmonite (follow up: mediana 24.4 mesi)**

1 <sup>7</sup>	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>b</sup>	nessuno	29/153 (19.0%)	2/40 (5.0%)	RR 3.79 (0.94 a 15.22)	140 più per 1,000 (da 3 meno a 711 più)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
----------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	----------------	-------------	---------------------------	--	----------------------	--

**Eventi avversi seri: shock settico – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Eventi avversi seri: accesso in unità di terapia intensiva – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Eventi avversi seri: insufficienza multi-organo – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Eventi avversi seri: insufficienza respiratoria acuta – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Alterazione della qualità di vita – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Alterazione funzionale – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Impegno dei caregivers – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

**Ospedalizzazione – non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

CI: Intervallo di confidenza; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

*Spiegazioni*

a. Questo studio è gravato da un alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance), al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection) ed altri errori rilevati dai revisori.

b. Solo uno studio incluso riportato per questo risultato.

c. Siccome i bias di selezione e da confondimento dei risultati segnalati sono stati presi in considerazione nella valutazione iniziale del corpo delle evidenze, non abbiamo declassato per il rischio di bias in questo caso.

d. I2 > 50%, e la mancanza di somiglianze significative con le stime puntuali o la sovrapposizione degli intervalli di confidenza tra gli studi.

- e. Studi gravati da un alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance), al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection) ed altri errori rilevati dai revisori.
- f. Entrambi gli studi sono gravati da un alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance) e ad altri errori secondo i revisori: uno è gravato da un alto rischio di errore relato al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection) e all'incompletezza dei dati sui risultati (bias di attrito), rispettivamente.
- g. Tutti i tre studi sono gravati da alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance). Due dei tre studi sono gravati da alto rischio di errore, relato al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection) e ad altri errori rilevati dai revisori. Uno studio è gravato da un alto rischio di errore per l'incompletezza dei dati sui risultati (bias di attrito).
- h. Tutti i quattro studi sono gravati da alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance). Tre su quattro studi sono gravati da alto rischio di errore, relato al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection) e ad altri errori rilevati dai revisori. Uno studio è gravato da alto rischio di errore, relato all'incompletezza dei dati sui risultati (bias di attrito).
- i. Studi gravati da un alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance) e al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection). Uno dei due studi è gravato da un alto rischio di errore relato ad altri bias rilevati dai revisori.
- j. Ampio IC 95%, che attraversa il valore nullo.
- k. Questo studio è gravato da un alto rischio di errore, relato alla cecità dei partecipanti e dei ricercatori (bias di performance), al mascheramento della valutazione dei risultati (bias di detection) e ad altri bias rilevati dai revisori.

#### Riferimenti

- Amadori S, Suci S Selleslag D Aversa F Gaidano G Musso M Annino L Venditti A Voso MT Mazzone C Magro D De Fabritiis P Muus P Alimena G Mancini M Hagemeijer A Paoloni F Vignetti M Fazi P Meert L Ramadan SM Willemze R de Witte T Baron F. emtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*; 2016.
- Semochkin SV, Tolstykh TN Arkhipova NV Ivanova VL Klyueva OV Lunin VV Misyurina EN Tumanova MV Khuazheva NK. [Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow]. *Ter Arkh*; 2015.
- Strasser-Weippl K, Schreder M Zojer N Ludwig H. Treatment outcome in AML: A single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo*; 2012.
- Yi HG, Lee MH, Kim CS, Hong J, Park J, Lee JH, Han BR, Kim HY, Zang DY, Kim SH, Park SK, Hong DS, Lee GJ, Jin JY. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res*; 2015.
- Bories P, Bertoli S, Berard E, Laurent J, Duchayne E, Sarry A, Delabesse E, Beyne-Rauzy O, Huguet F, Recher C. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol*; 2014.
- Becker H, Suci S Ruter BH Platzbecker U Giagounidis A Selleslag D Labar B Germing U Salih HR Muus P Pflüger KH Hagemeijer A Schaefer HE Fiaccadori V Baron F Ganser A Aul C de Witte T Wijermans PW Lubbert M. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol*; 2015.
- Dombret H, Seymour JF Butrym A Wierzbowska A Selleslag D Jang JH Kumar R Cavenagh J Schuh AC Candoni A Recher C Sandhu I Bernal del Castillo T Al-Ali HK Martinelli G Falantes J Noppeney R Stone RM Minden MD McIntyre H Songer S Lucy LM Beach CL Dohner H. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*; 2015.
- van der Helm LH, Scheepers ER Veeger NJ Daenen SM Mulder AB van den Berg E Vellenga E Huls G. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol*; 2013.
- Lübbert M, Suci S Baila L Rüter BH Platzbecker U Giagounidis A Selleslag D Labar B Germing U Salih HR Beeldens F Muus P Pflüger KH Coens C Hagemeijer A Eckart Schaefer H Ganser A Aul C de Witte T Wijermans PW. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*; 2011.
- Kanakasetty GB, R C K C L, Dasappa L, Jacob LA, M C SB, K N L, Haleshappa RA, L K R, Saldanha SC, Deepak K, Rajesh P, Asati V. Treatment patterns and comparative analysis of non-intensive regimens in elderly acute myeloid leukemia patients-a real-world experience from India. *Ann Hematol*; 2019.
- Fenaux P, Mufti GJ Hellström-Lindberg E Santini V Gattermann N Germing U Sanz G List AF Gore S Seymour JF Dombret H Backstrom J Zimmerman L McKenzie D Beach CL Silverman LR. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*; 2010.
- Maldonado MS, Tachini MO, Pilcante J, Villanueva PR. Response and survival in acute myeloid leukemia patients not candidates to transplantation treated with azacitidine versus palliative treatment: a retrospective study. *Medwave*; 2015.
- Ma E, Bonthapally V, Chawla A, Lefebvre P, Swords R, Lafeuille MH, Fortier J, Emond B, Duh MS, Dezube BJ. An evaluation of treatment patterns and outcomes in elderly patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of electronic medical records from US community oncology practices. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 2016.
- Pedersen G, Stentoft J Pedersen JO Jensen MK. [Treatment of acute myeloid leukemia in the elderly with low-dose cytosine arabinoside]. *Ugeskrift læger*; 1994.
- Latagliata R, Bongarzone V, Carosino I, Mengarelli A, Breccia M, Borza PA, D'Andrea M, D'Elia GM, Mecarocci S, Morano SG, Petti MC, Mandelli F, Alimena G. Acute myelogenous leukemia in elderly patients not eligible for intensive chemotherapy: the dark side of the moon. *Ann Oncol*; 2006.
- Kahl C, Krahl R, Becker C, Al-Ali HK, Sayer HG, Schulze A, Herold M, Hänel M, Scholl S, Hochhaus A, Uharek L, Maschmeyer G, Haehling D, Junghans C, Peter N, Kämpfe D, Kettner E, Heinicke T, Fischer T, Kreibich U, Wolf HH, Niederwieser D. Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematology and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*; 2016.
- Heiblig M, Le Jeune C, Elhamri M, Balsat M, Tigaud I, Plesa A, Barraco F, Labussière H, Ducastelle S, Nicolini F, Wattel E, Salles G, Thomas X. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly acute myeloid leukemia patients (age 70 years or older): the Lyon-university hospital experience. *Leuk Lymphoma*; 2017.
- Di Febo A, Mele L, Fianchi L, Scardocci A, Voso MT, Falcucci P, Trapè G, Leone G, Pagano L. Acute myeloid leukemia in elderly patients aged over 75 years: experience of a single centre. *Leuk Lymphoma*; 2003.
- Aström M, Bodin L, Nilsson I, Tidefelt U. Treatment, long-term outcome and prognostic variables in 214 unselected AML patients in Sweden. *Br J Cancer*; 2000.
- Latagliata R, Sgadari C, Pisani F, Falconi M, Spadea A, Vegna ML, Petti MC. Acute nonlymphocytic leukemia in the elderly: results of a retrospective study. *Haematologica*; 1989.
- Kim DS, Kang KW, Yu ES, Kim HJ, Kim JS, Lee SR, Park Y, Sung HJ, Yoon SY, Choi CW, Kim BS. Selection of elderly acute myeloid leukemia patients for intensive chemotherapy: effectiveness of intensive chemotherapy and subgroup analysis. *Acta Haematol*; 2015.
- Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, Lee JH, Lee KH, Kim YK, Kim HJ, Song IC, Jo DY, Lee JO, Bang SM, Park J, Lee JH, Lee WS, Joo YD, Maeng CH, Yoon HJ, Lee NR, Kwak JY, Kim KH, Won JH, Han BR, Zang DY, Moon JH, Sohn SK, Bae SH, Ryoo HM, Kim SY, Lee MH, Min YH, Park, Korean Society of Hematology AML/MDS Working. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol*; 2014.
- Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*; 2015.
- Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol*; 2015.
- Sebban C, Archimbaud E, Coiffier B, Guyotat D, Treille-Ritouet D, Maupas J, Fiere D. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients: a retrospective study. *Cancer*; 1988.

## QUESITO 2

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Per i pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM candidabili a terapia antileucemica, è preferibile la terapia antileucemica intensiva o la terapia antileucemica a ridotta intensità?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM, considerati candidabili alla terapia antileucemica
<b>INTERVENTO:</b>	terapia antileucemica intensiva
<b>CONFRONTO:</b>	terapia antileucemica a ridotta intensità
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Mortalità; trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche; eventi avversi seri; trombocitopenia come OS; ospedalizzazione in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri); ospedalizzazione (eventi avversi seri); sopravvivenza globale; remissione completa; alterazione della qualità di vita; alterazione dello stato funzionale; impegno dei caregiver; mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività, considerando HR come 1)
<b>SETTING:</b>	
<b>PROSPETTIVA:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno

### VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema rappresenta una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Non identificata alcuna evidenza della ricerca	Il panel ha considerato questo quesito come una priorità
<b>Effetti desiderabili</b> Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul>		<b>Con la terapia antileucemica a ridotta intensità</b>	<b>Con la terapia antileucemica intensiva</b>	<b>Differenze</b>	<b>Effetto relativo (95% IC)</b>	<p>L'evidenza suggerisce che, confrontando la terapia antileucemica intensiva rispetto a quella meno intensiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vi è un minor rischio di morte nel corso del tempo</li> <li>- Vi è una maggiore probabilità di ricevere un trapianto allogenico</li> <li>- Vi è un minor rischio di incorrere in una polmonite</li> </ul> <p>Questi potenziali benefici sono stati ritenuti di moderata importanza</p>
	Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: da 7.7 mesi a 60 mesi	578 per 1,000	<b>490 per 1,000</b> (449 a 536)	<b>88 meno per 1,000</b> (129 meno a 42 meno)	<b>HR 0.78</b> (0.69 a 0.89) [Mortalità]	
	Mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività, considerando HR come 1) valutata con: rischio di morte follow up: da 6 mesi a 60 mesi	578 per 1,000	<b>520 per 1,000</b> (485 a 556)	<b>58 meno per 1,000</b> (93 meno a 22 meno)	<b>HR 0.85</b> (0.77 a 0.94) [Mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività, considerando HR come 1)]	
	Mortalità valutata con: proporzione di pazienti deceduti follow up: 30 giorni	83 per 1,000	<b>100 per 1,000</b> (61 a 164)	<b>17 più per 1,000</b> (21 meno a 82 più)	<b>RR 1.21</b> (0.74 a 1.99)	
	Mortalità valutata con: proporzione di pazienti deceduti follow up: 1 anno	578 per 1,000	<b>538 per 1,000</b> (492 a 584)	<b>40 meno per 1,000</b> (87 meno a 6 più)	<b>RR 0.93</b> (0.85 a 1.01)	
	Mortalità valutata con:	594 per 1,000	<b>493 per 1,000</b> (362 a 671)	<b>101 meno</b>	<b>RR 0.83</b> (0.61 a 1.13)	

	proporzione di pazienti deceduti follow up: 1 anno			<b>per 1,000</b> (232 meno a 77 più)	
	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche valutato con: proporzione dei pazienti che hanno ricevuto AlloHCT/AlloSCT follow up: da 8.5 mesi a 60 mesi	31 per 1,000	<b>207 per 1,000</b> (129 a 334)	<b>176 più per 1,000</b> (97 più a 302 più)	<b>RR 6.65</b> (4.13 a 10.71)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti che hanno subito eventi avversi durante il trattamento follow up: mediana 5 anni	463 per 1,000	<b>537 per 1,000</b> (472 a 602)	<b>74 più per 1,000</b> (9 più a 139 più)	<b>RR 1.16</b> (1.02 a 1.30)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti che hanno subito eventi avversi durante il trattamento follow up: mediana 24.4 mesi	349 per 1,000	<b>143 per 1,000</b> (63 a 331)	<b>206 meno per 1,000</b> (286 meno a 17 meno)	<b>RR 0.41</b> (0.18 a 0.95)
	Eventi avversi seri	938 per 1,000	<b>966 per 1,000</b> (872 a 1,000)	<b>28 più per</b>	<b>RR 1.03</b> (0.93 a 1.15)

	valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia febbrile follow up: mediana 20 mesi			<b>1,000</b> (66 meno a 141 più)	
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia febbrile follow up: mediana 24.4 mesi	288 per 1,000	<b>311 per 1,000</b> (193 a 501)	<b>23 più per 1,000</b> (95 meno a 213 più)	<b>RR 1.08</b> (0.67 a 1.74)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con anemia follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi	252 per 1,000	<b>171 per 1,000</b> (98 a 295)	<b>81 meno per 1,000</b> (154 meno a 43 più)	<b>RR 0.68</b> (0.39 a 1.17)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi	361 per 1,000	<b>368 per 1,000</b> (300 a 447)	<b>7 più per 1,000</b> (61 meno a 87 più)	<b>RR 1.02</b> (0.83 a 1.24)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con	357 per 1,000	<b>335 per 1,000</b> (271 a 414)	<b>21 meno per 1,000</b> (86 meno a 57 più)	<b>RR 0.94</b> (0.76 a 1.16)

	piastrinopenia follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi				
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con polmonite follow up: mediana 24.4 mesi	190 per 1,000	<b>48 per 1,000</b> (11 a 186)	<b>143 meno per 1,000</b> (179 meno a 4 meno)	<b>RR 0.25</b> (0.06 a 0.98)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione di pazienti acceduti in unità di terapia intensiva in seguito alla terapia follow up: mediana 2 anni	176 per 1,000	<b>420 per 1,000</b> (288 a 613)	<b>244 più per 1,000</b> (112 più a 438 più)	<b>RR 2.39</b> (1.64 a 3.49)
	Ospedalizzazione in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) valutato con: giorni di ricovero follow up: mediana 20 mesi	L'ospedalizzazione media in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) era di <b>2.33</b> giorni	L'ospedalizzazione media in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) per il gruppo dell'intervento era di 6.84 giorni più lunga (3.44 più lunga a 10.24 più lunga)	<b>MD 6.84 giorni in più</b> (3.44 in più a 10.24 in più)	-
	Ospedalizzazione (eventi avversi seri) valutato con: durata del ricovero in giorni	L'ospedalizzazione media (eventi avversi seri) era di <b>24.36</b> giorni	L'ospedalizzazione media (eventi avversi seri) per il gruppo dell'intervento era 12.96 giorni più lunga (16.23 più	<b>MD 12.96 giorni in più</b> (16.23 in meno a	-

	follow up: da 20 mesi a 60 mesi		corta a 42.15 più lunga)	42.15 in più)	
	Sopravvivenza globale valutata con: durata in mesi follow up: da 6 mesi a 60 mesi	14 studi (16 di tipo confronto tra bracci) riportano questo risultato. Quasi la metà delle comparazioni (7) riportavano una sopravvivenza globale (OS) più breve con IC, la metà (8) riportava una OS più lunga con IC e 1 riportava una durata di OS uguale tra i due gruppi. La differenza in termini di durata dell'OS variava da 3.5 mesi più corta a 7.6 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.			
	Sopravvivenza globale valutata con: durata in mesi follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi	2 studi (4 di tipo confronto tra bracci) riportano questo risultato. 3 riportavano una sopravvivenza globale (OS) più breve con IC e 1 riportava una OS più lunga con IC. La differenza in termini di durata dell'OS variava da 10.3 mesi più corta a 5.8 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.			
	Remissione completa valutata con: durata in mesi (o tempo alla recidiva) follow up: da 13.3 mesi a 60 mesi	4 studi riportano questo risultato. La maggior parte di questi (3) riportava una remissione più corta con IC. La differenza in termini di durata della remissione completa variava da 3.1 mesi più corta a 0.03 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.			
	Remissione completa valutata con: durata in mesi (o tempo alla recidiva) follow up: mediana 24.4 mesi	1 studio riporta questo risultato. La differenza in termini di durata della remissione completa era 2.5 mesi più corta quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.			
	Alterazione della qualità di vita – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-

	Alterazione dello stato funzionale – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-
	Impegno dei caregiver – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so						<p>L'evidenza suggerisce che, confrontando la terapia antileucemica intensiva rispetto a quella meno intensiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vi è un rischio più alto di eventi avversi emersi durante il trattamento</li> <li>- Vi è un rischio più alto di ricoveri in unità di terapia intensiva</li> <li>- Vi è una durata più lunga dell'ospedalizzazione</li> </ul> <p>Questi potenziali svantaggi sono stati ritenuti di bassa importanza.</p>
	<b>Risultati</b>	<b>Con la terapia antileucemica a ridotta intensità</b>	<b>Con la terapia antileucemica intensiva</b>	<b>Differenze</b>	<b>Effetto relativo (95% IC)</b>	
	Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: da 7.7 mesi a 60 mesi	578 per 1,000	<b>490 per 1,000</b> (449 a 536)	<b>88 meno per 1,000</b> (129 meno a 42 meno)	<b>HR 0.78</b> (0.69 a 0.89) [Mortalità]	
	Mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività, considerando HR come 1) valutata con: rischio di morte	578 per 1,000	<b>520 per 1,000</b> (485 a 556)	<b>58 meno per 1,000</b> (93 meno a 22 meno)	<b>HR 0.85</b> (0.77 a 0.94) [Mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività,	

	follow up: da 6 mesi a 60 mesi				considerando HR come 1)]
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 30 giorni	83 per 1,000	<b>100 per 1,000</b> (61 a 164)	<b>17 più per 1,000</b> (21 meno a 82 più)	<b>RR 1.21</b> (0.74 a 1.99)
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	578 per 1,000	<b>538 per 1,000</b> (492 a 584)	<b>40 meno per 1,000</b> (87 meno a 6 più)	<b>RR 0.93</b> (0.85 a 1.01)
	Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: 1 anno	594 per 1,000	<b>493 per 1,000</b> (362 a 671)	<b>101 meno per 1,000</b> (232 meno a 77 più)	<b>RR 0.83</b> (0.61 a 1.13)
	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche valutato con: proporzione dei pazienti che hanno ricevuto AlloHCT/AlloSCT follow up: da 8.5 mesi a 60 mesi	31 per 1,000	<b>207 per 1,000</b> (129 a 334)	<b>176 più per 1,000</b> (97 più a 302 più)	<b>RR 6.65</b> (4.13 a 10.71)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti che hanno subito eventi avversi durante il	463 per 1,000	<b>537 per 1,000</b> (472 a 602)	<b>74 più per 1,000</b> (9 più a 139 più)	<b>RR 1.16</b> (1.02 a 1.30)

trattamento follow up: mediana 5 anni				
Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti che hanno subito eventi avversi durante il trattamento follow up: mediana 24.4 mesi	349 per 1,000	<b>143 per 1,000</b> (63 a 331)	<b>206 meno per 1,000</b> (286 meno a 17 meno)	<b>RR 0.41</b> (0.18 a 0.95)
Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia febbrile follow up: mediana 20 mesi	938 per 1,000	<b>966 per 1,000</b> (872 a 1,000)	<b>28 più per 1,000</b> (66 meno a 141 più)	<b>RR 1.03</b> (0.93 a 1.15)
Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia febbrile follow up: mediana 24.4 mesi	288 per 1,000	<b>311 per 1,000</b> (193 a 501)	<b>23 più per 1,000</b> (95 meno a 213 più)	<b>RR 1.08</b> (0.67 a 1.74)
Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con anemia	252 per 1,000	<b>171 per 1,000</b> (98 a 295)	<b>81 meno per 1,000</b> (154 meno a 43 più)	<b>RR 0.68</b> (0.39 a 1.17)

	follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi				
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi	361 per 1,000	<b>368 per 1,000</b> (300 a 447)	<b>7 più per 1,000</b> (61 meno a 87 più)	<b>RR 1.02</b> (0.83 a 1.24)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con piastrinopenia follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi	357 per 1,000	<b>335 per 1,000</b> (271 a 414)	<b>21 meno per 1,000</b> (86 meno a 57 più)	<b>RR 0.94</b> (0.76 a 1.16)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione dei pazienti con polmonite follow up: mediana 24.4 mesi	190 per 1,000	<b>48 per 1,000</b> (11 a 186)	<b>143 meno per 1,000</b> (179 meno a 4 meno)	<b>RR 0.25</b> (0.06 a 0.98)
	Eventi avversi seri valutato con: proporzione di pazienti acceduti in unità di terapia intensiva in seguito alla terapia follow up: mediana 2 anni	176 per 1,000	<b>420 per 1,000</b> (288 a 613)	<b>244 più per 1,000</b> (112 più a 438 più)	<b>RR 2.39</b> (1.64 a 3.49)

<p>Ospedalizzazione in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) valutato con: giorni di ricovero follow up: mediana 20 mesi</p>	<p>L'ospedalizzazione media in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) era di <b>2.33</b> giorni</p>	<p>L'ospedalizzazione media in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) per il gruppo dell'intervento era di 6.84 giorni più lunga (3.44 più lunga a 10.24 più lunga)</p>	<p><b>MD 6.84 giorni in più</b> (3.44 in più a 10.24 in più)</p>	<p>-</p>
<p>Ospedalizzazione (eventi avversi seri) valutato con: durata del ricovero in giorni follow up: da 20 mesi a 60 mesi</p>	<p>L'ospedalizzazione media (eventi avversi seri) era di <b>24.36</b> giorni</p>	<p>L'ospedalizzazione media (eventi avversi seri) per il gruppo dell'intervento era 12.96 giorni più lunga (16.23 più lunga a 42.15 più lunga)</p>	<p><b>MD 12.96 giorni in più</b> (16.23 in meno a 42.15 in più)</p>	<p>-</p>
<p>Sopravvivenza globale valutata con: durata in mesi follow up: da 6 mesi a 60 mesi</p>	<p>14 studi (16 di tipo confronto tra bracci) riportano questo risultato. Quasi la metà delle comparazioni (7) riportavano una sopravvivenza globale (OS) più breve con IC, la metà (8) riportava una OS più lunga con IC e 1 riportava una durata di OS uguale tra i due gruppi. La differenza in termini di durata dell'OS variava da 3.5 mesi più corta a 7.6 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.</p>			
<p>Sopravvivenza globale valutata con: durata in mesi follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi</p>	<p>2 studi (4 di tipo confronto tra bracci) riportano questo risultato. 3 riportavano una sopravvivenza globale (OS) più breve con IC e 1 riportava una OS più lunga con IC. La differenza in termini di durata dell'OS variava da 10.3 mesi più corta a 5.8 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.</p>			
<p>Remissione completa valutata con: durata in mesi (o tempo alla recidiva) follow up: da</p>	<p>4 studi riportano questo risultato. La maggior parte di questi (3) riportava una remissione più corta con IC. La differenza in termini di durata della remissione completa variava da 3.1 mesi più corta a 0.03 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.</p>			

	13.3 mesi a 60 mesi					
	Remissione completa valutata con: durata in mesi (o tempo alla recidiva) follow up: mediana 24.4 mesi	1 studio riporta questo risultato. La differenza in termini di durata della remissione completa era 2.5 mesi più corta quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.				
	Alterazione della qualità di vita – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-	
	Alterazione dello stato funzionale – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-	
	Impegno dei caregiver – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-	

### Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
----------------	--	----------------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>La qualità delle prove per i risultati più importanti è bassa.</p>	
---	---	--

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li><input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>3 studi hanno riportato evidenze riguardo a come i pazienti valutino i risultati (castejon 2018, Joshi 2018, Stein 2018)</p> <p>Nel primo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di diversi outcomes per 125 pazienti con LAM nel Regno Unito, la cui età variava da 18 a 87 anni (mediana 50 anni), con i seguenti risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione (mediana, IQR), 0.70, 0.50 a 0.90</li> <li>- Recidiva (mediana, IQR), 0.10, -0.10 a 50</li> <li>- Stato funzionale (funzionalmente guariti) (mediana, IQR), 0.80, 0.70 a 0.90</li> <li>- Non vi erano differenze statisticamente significative tra uomini e donne.</li> </ul> <p>Nel secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato del fallimento di cura, recidiva e refrattarietà di malattia in 210 pazienti, dei quali 24.3% avevano almeno 55 anni o più anziani. La mediana (IQR) era 0.50 (0.45 a 0.57)</p> <p>Nel terzo studio, i ricercatori hanno valutato l'utilità di diversi stati di salute per 300 pazienti non necessariamente affetti da LAM, con età media di 44 anni. I risultati sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remissione completa, 0.88</li> <li>- recidiva, 0.36</li> <li>- infezioni gravi, -0.22 (dalla remissione completa)</li> <li>- eccessiva citopenia, -0.10 (dalla remissione completa)</li> </ul> <p>Gli stati di salute e le utilità variano da 0 a 1, dove 0 rappresenta il decesso e 1 un'ottima salute.</p>	<p>Il panel ha riscontrato che la maggioranza dei pazienti attribuisce maggior valore ai benefici incerti sulla sopravvivenza rispetto agli svantaggi incerti legati agli eventi avversi e all'ospedalizzazione, anche se ciò può variare.</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Evidenze di bassa qualità suggeriscono un piccolo beneficio per la mortalità utilizzando la terapia intensiva rispetto a quella meno intensiva. Tuttavia la terapia intensiva è gravata anche da effetti avversi più severi. Considerato che la decisione può dipendere dal paziente, sia l'intervento che il confronto possono essere favoriti a seconda dei casi.</p>	<p>Vi è evidenza di qualità da bassa a molto bassa per un beneficio sulla mortalità con la terapia antileucemica intensiva rispetto a quella meno intensiva, che il panel ha reputato di moderata importanza. Considerato che vi è anche evidenza di qualità molto bassa per potenziali svantaggi, che sono stati ritenuti di bassa importanza dal panel, e che i pazienti tendono a valorizzare i potenziali benefici, il bilancio degli effetti probabilmente favorisce la terapia antileucemica intensiva.</p>

## Risorse richieste

Quanto sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costi elevati</li> <li><input checked="" type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Moderato risparmio</li> <li><input type="radio"/> elevato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>3 studi forniscono informazioni sui costi per questi pazienti (Bosshard 2018, Cannas 2015, Batty 2013).</p> <p>Nel primo studio i pazienti che ricevono la chemioterapia intensiva richiedono più trasfusioni rispetto a quelli trattati con terapia a ridotta intensità, senza un significativo vantaggio di sopravvivenza.</p> <p>Il secondo studio dimostra che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso mediano di unità di emazie concentrate: 22 per la terapia intensiva e 15 per quella meno intensiva.</li> <li>- Uso mediano di concentrate piastrinici: 18 per la terapia intensive e 5 per quella meno intensiva.</li> <li>- Uso mediano del plasma fresco congelato: 0 per entrambi i gruppi.</li> </ul> <p>Nel terzo studio il rapporto costo-efficacia incrementale era -170,503 a favore della Decitabina rispetto alla terapia intensiva (QUALY, 0.18 per la terapia intensiva e 0.60 per la Decitabina; costi, 127,867 per la terapia intensiva e 55,777 per la Decitabina).</p>	<p>Secondo il panel questo fattore non ha un peso importante per la raccomandazione.</p>

## Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto basso</li> <li><input type="radio"/> Basso</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderato</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Gli studi potrebbero non essere applicabili alla maggior parte dei pazienti.</p>	
---	---	--

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il comparatore</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non identificate prove di evidenza.</p>	<p>Secondo il panel questo fattore non ha un peso importante per la raccomandazione.</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato</li> <li><input type="radio"/> Aumentato</li> </ul>	<p>1 studio forniva evidenze per questo quesito (Ostgart, 2017). I ricercatori hanno analizzato i dati di 2,134 pazienti con LAM di età pari o superiore a 60 anni, evidenziando che i pazienti con un grado di istruzione più basso avevano meno probabilità di ricevere una terapia intensiva rispetto alla terapia a ridotta intensità o alla miglior terapia di supporto (OR, 0.65; IC 95% 0.44 a 0.98)</p>	<p>Secondo il panel questo fattore non ha un peso importante per la raccomandazione.</p>

<input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non noto		
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>1 studio riportava evidenze di ricerca per questo quesito (Bories, 2016). I ricercatori hanno osservato 230 clinici nell'atto di trattare pazienti anziani con LAM. I risultati sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I medici proni all'incertezza hanno meno probabilità di prescrivere la terapia intensiva rispetto a quella meno intensiva o alla miglior terapia di supporto (OR, 0.87; IC 95% 0.77 a 0.99)</li> <li>- I medici non conformi alle utility previste potrebbero avere più probabilità di raccomandare una terapia intensiva rispetto a quella meno intensiva o alla miglior terapia di supporto (OR, 1.85; IC 95%, 0.92 a 3.73)</li> <li>- Le donne avrebbero più probabilità di raccomandare una terapia intensiva rispetto a quella meno intensiva o alla miglior terapia di supporto. (OR, 0.58; IC 95%, 0.28 a 1.20)</li> </ul>	<p>La terapia antileucemica intensiva è un'opzione perseguita per svariati pazienti, il che ne sostiene l'accettabilità da parte di tutti i principali stakeholder.</p>
<h3>Fattibilità</h3> <p>E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Non abbiamo rinvenuto alcuna evidenza di ricerca.</p>	<p>La terapia antileucemica intensiva viene comunemente impiegata per i pazienti che ne sono candidabili, il che dimostra che l'implementazione è fattibile.</p>

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	<b>Moderata</b>	Grande		Varia	Non so

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

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Per i pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM considerati candidabili alla terapia antileucemica intensiva, il panel delle linee guida ASH suggerisce la terapia antileucemica intensiva rispetto alla terapia antileucemica a ridotta intensità (raccomandazione condizionata basata su certezze basse nell'evidenza degli effetti ⊕⊕○○).

### Giustificazione

Questa raccomandazione assegna un alto valore ai potenziali benefici della terapia antileucemica intensiva rispetto a quella meno intensiva. Sebbene vi siano evidenze di qualità da bassa a molto bassa per tali benefici, non vi sono evidenze di qualità più alta che la terapia antileucemica a ridotta intensità possa esitare in migliori risultati di salute. Anche se i valori e le preferenze possono variare, è probabile che la maggior parte dei pazienti valuti di più i benefici incerti rispetto ai possibili svantaggi. La terapia antileucemica intensiva è un'opzione probabilmente accettabile per gli stakeholder e non vi sono dubbi relativi alla sua implementazione. I costi non hanno avuto peso per questa raccomandazione.

### Considerazioni relative al sottogruppo

### Considerazioni per l'implementazione

### Priorità della ricerca

Le evidenze includono pazienti con prognosi sia intermedia sia sfavorevole. Per via di come sono riportati gli studi, non abbiamo potuto separare questi sottogruppi. Sebbene a livello di studio non vi sembrano essere differenze in termini di outcome tra questi gruppi, il panel ritiene che gli studi che indagano questo quesito a livello di pazienti (RCTs e OSs con analisi di sottogruppo appropriate, e revisioni sistematiche con dati relativi ai singoli pazienti) potrebbero essere utili nel rispondere a questo quesito, in sede di revisione e aggiornamento di queste raccomandazioni.

# Evidence Profile

**Domanda:** terapia antileucemica intensiva confrontata con la terapia antileucemica a ridotta intensità per pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM, considerati candidabili alla terapia antileucemica.

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:**

Valutazione della certezza							Ne di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
<b>Mortalità (follow up: da 7.7 mesi a 60 mesi; valutato con: rischio di morte)</b>												
11	Studi non randomizzati	Importante <sup>b</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	1014 pazienti	807 pazienti <sup>a</sup>	<b>HR 0.78</b> (0.69 a 0.89) [Mortalità]	<b>88 meno per 1,000</b> (da 129 meno a 42 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
							-	57.8%		<b>88 meno per 1,000</b> (da 129 meno a 42 meno)		
<b>Mortalità (follow up: 30 giorni; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
6	Studi osservazionali	Importante <sup>c</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>d</sup>	nessuno	40/418 (9.6%)	28/339 (8.3%)	<b>RR 1.29</b> (0.71 a 2.34)	<b>24 più per 1,000</b> (da 24 meno a 111 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Mortalità (follow up: 1 anno; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
11	Studi osservazionali	Importante <sup>e</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	509/978 (52.0%)	391/676 (57.8%)	<b>RR 0.93</b> (0.85 a 1.01)	<b>40 meno per 1,000</b> (da 87 meno a 6 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Mortalità (follow up: 1 anno; valutato con: proporzione dei pazienti deceduti)</b>												
1	Studi randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Importante <sup>f</sup>	nessuno	22/44 (50.0%)	24/43 (55.8%)	<b>RR 0.83</b> (0.61 a 1.13)	<b>95 meno per 1,000</b> (da 218 meno a 73 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (follow up: da 8.5 mesi a 60 mesi; valutato con: proporzione di pazienti che hanno ricevuto AlloHCT/AlloSCT)</b>												
8	Studi osservazionali	Importante <sup>g</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	associazione forte	172/747 (23.0%)	18/578 (3.1%)	<b>RR 6.65</b> (4.13 a 10.71)	<b>176 più per 1,000</b> (da 97 più a 302 più)	⊕⊕○○ BASSA	

**Eventi avversi seri (follow up: mediana 5 anni; valutato con: proporzione dei pazienti che hanno subito eventi avversi durante il trattamento)**

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
1	Studi osservazionali	Importante <sup>h</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	59/95 (62.1%)	44/95 (46.3%)	<b>RR 1.34</b> (1.03 a 1.75)	<b>157 più per 1,000</b> (da 14 più a 347 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: da 20 mesi a 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia febbrile)</b>												
2	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	44/74 (59.5%)	142/421 (33.7%)	<b>RR 1.04</b> (0.93 a 1.15)	<b>13 più per 1,000</b> (da 24 meno a 51 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con anemia)</b>												
1	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	6/42 (14.3%)	72/389 (18.5%)	<b>RR 0.75</b> (0.35 a 1.63)	<b>46 meno per 1,000</b> (da 120 meno a 117 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: mediana 20.1 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con anemia)</b>												
1	Studi randomizzati	Importante <sup>j</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	4/10 (40.0%)	44/71 (62.0%)	<b>RR 0.60</b> (0.28 a 1.31)	<b>248 meno per 1,000</b> (da 446 meno a 192 più)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia)</b>												
1	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	14/42 (33.3%)	100/389 (25.7%)	<b>RR 1.30</b> (0.82 a 2.07)	<b>77 più per 1,000</b> (da 46 meno a 275 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: mediana 20.1 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con neutropenia)</b>												
1	Studi randomizzati	Importante <sup>j</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	9/10 (90.0%)	66/71 (93.0%)	<b>RR 0.96</b> (0.77 a 1.20)	<b>37 meno per 1,000</b> (da 214 meno a 186 più)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Trombocitopenia (Dombret) come OS (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con piastrinopenia)</b>												
1	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Non importante	Importante <sup>i</sup>	nessuno	9/42 (21.4%)	98/389 (25.2%)	<b>RR 0.86</b> (0.47 a 1.56)	<b>35 meno per 1,000</b> (da 134 meno a 141 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Eventi avversi seri (follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con piastrinopenia)

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
1	Studi randomizzati	Importante <sup>j</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>f</sup>	nessuno	9/10 (90.0%)	66/71 (93.0%)	<b>RR 0.94</b> (0.71 a 1.24)	<b>56 meno per 1,000</b> (da 270 meno a 223 più)	⊕⊕○○○ BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: proporzione dei pazienti con polmonite)</b>												
1	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Non importante	Molto importante <sup>k</sup>	nessuno	2/42 (4.8%)	74/389 (19.0%)	<b>RR 0.25</b> (0.06 a 0.98)	<b>143 meno per 1,000</b> (da 179 meno a 4 meno)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
<b>Eventi avversi seri (follow up: mediana 2 anni; valutato con: proporzione di pazienti acceduti in unità di terapia intensiva in seguito alla terapia)</b>												
2	Studi osservazionali	Importante <sup>l</sup>	Molto importante <sup>m</sup>	Non importante	Importante <sup>f</sup>	nessuno	96/229 (41.9%)	29/165 (17.6%)	<b>RR 1.61</b> (0.43 a 6.06)	<b>107 più per 1,000</b> (da 100 meno a 889 più)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
<b>Ospedalizzazione in unità di terapia intensiva (eventi avversi seri) (follow up: mediana 20 mesi; valutato con: giorni di ricovero)</b>												
1	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Non importante	Molto importante <sup>n</sup>	nessuno	32	32	-	<b>MD 6.84 giorni in più</b> (3.44 in più a 10.24 in più)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
<b>Ospedalizzazione (eventi avversi seri) (follow up: da 20 mesi a 60 mesi; valutato con: durata del ricovero in giorni)</b>												
3	Studi osservazionali	Molto importante <sup>o</sup>	Molto importante <sup>p</sup>	Non importante	Molto importante <sup>q</sup>	nessuno	217	153	-	<b>MD 12.96 giorni in più</b> (16.23 in meno a 42.15 in più)	⊕○○○○ MOLTO BASSA	
<b>Sopravvivenza globale (follow up: da 6 mesi a 60 mesi; valutato con: durata in mesi)</b>												
15	Studi osservazionali	Molto importante <sup>r</sup>	Importante <sup>s</sup>	Non importante	Molto importante <sup>n</sup>	nessuno	15 studi (18 di tipo confronto tra bracci) riportavano questo risultato. Sette comparazioni riportavano una sopravvivenza globale (OS) più breve con IC, più della metà (10) riportava una OS più lunga con IC e 1 riportava la stessa durata di OS tra i due gruppi. La differenza in termini di durata dell'OS variava da 3.5 mesi più breve a 9.8 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia meno intensiva.			⊕○○○○ MOLTO BASSA		
<b>Sopravvivenza globale (follow up: da 20.1 mesi a 24.4 mesi; valutato con: durata in mesi)</b>												
2	Studi randomizzati	Importante <sup>j</sup>	Importante <sup>l</sup>	Non importante	Importante <sup>n</sup>	nessuno	2 studi (4 di tipo confronto tra bracci) riportavano questo risultato. 3 riportavano una sopravvivenza globale (OS) più breve con IC e 1 riportava una OS più lunga con IC. La differenza in termini di durata dell'OS variava da 10.3 mesi più corta a 5.8 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.			⊕○○○○ MOLTO BASSA		

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Terapia antileucemica intensiva	Terapia antileucemica a ridotta intensità	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		

Remissione completa (follow up: da 13.3 mesi a 60 mesi; valutato con: durata in mesi (o tempo alla recidiva))

4	Studi osservazionali	Importante <sup>u</sup>	Non importante	Non importante	Importante <sup>n</sup>	nessuno	4 studi riportavano questo risultato. La maggior parte di questi (3) riportava una remissione più corta con IC. La differenza in termini di durata della remissione completa variava da 3.1 mesi più corta a 0.03 mesi più lunga quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.		⊕○○○ MOLTO BASSA		
---	----------------------	-------------------------	----------------	----------------	-------------------------	---------	---	--	---------------------	--	--

Remissione completa (follow up: mediana 24.4 mesi; valutato con: durata in mesi (o tempo alla recidiva))

1	Studi randomizzati	Importante <sup>v</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	1 studio riportava questo risultato. La differenza in termini di durata della remissione completa era 2.5 mesi più corta quando i pazienti ricevevano IC rispetto alla terapia a ridotta intensità.		⊕⊕⊕○ MODERATA		
---	--------------------	-------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	--	------------------	--	--

Alterazione della qualità di vita – non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Alterazione dello stato funzionale – non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Impegno dei caregiver – non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività, considerando HR come 1) (follow up: da 6 mesi a 60 mesi; valutato con: rischio di morte)

15	Studi non randomizzati	Molto importante <sup>x</sup>	Non importante	Non importante	Non importante	nessuno	1533 pazienti	1361 pazienti <sup>w</sup>	HR 0.85 (0.77 a 0.94) [Mortalità (analisi di sensibilità includendo studi di non significatività, considerando HR come 1)]	58 meno per 1,000 (da 93 meno a 22 meno)	⊕⊕○○ BASSA	
							-	57.8%		58 meno per 1,000 (da 93 meno a 22 meno)		

CI: intervallo di confidenza; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: differenza media

Spiegazioni

a. Utilizzato un tasso di evento a partire dalla mortalità ad 1 anno per la terapia meno intensiva (dall'OS).

b. Dei 10 studi osservazionali, 6 avevano rischio importante e 1 moderato di errore da confondimento, 1 aveva rischio moderato di bias di selezione, 4 avevano rischio importante e 1 moderato di errore da scostamento dagli interventi previsti, e 1 aveva rischio moderato di errore per mancanza di dati. 1 RCT aveva alto rischio di errore per generazione di sequenze casuali e occultamento dell'allocazione, e gli HR per la mortalità sono stati registrati in modo non randomizzato. Tenuto conto di quando avviare studi osservazionali con prove di bassa qualità.

c. 5 di 6 studi avevano rischio importante di errore da confondimento, 3 studi avevano rischio importante e 1 studio moderato di errore da scostamento dagli interventi previsti.

d. 68 eventi

e. Degli 11 studi, 6 avevano rischio importante e 1 moderato di errore da confondimento, 1 studio aveva un moderato errore di selezione, 2 studi avevano rischio moderato di errore per mancanza di dati e 3 studi avevano rischio importante di errore da scostamento dagli interventi previsti.

f. IC attraverso la linea dell'effetto nullo.

g. 5 di 8 studi avevano rischio importante di errore da confondimento, 3 studi avevano rischio importante di errore da scostamento dagli interventi previsti e 1 studio aveva rischio moderato di errore per mancanza di dati.

h. Errori importanti da confondimento, errori moderati per scostamento dagli interventi previsti.

i. Indecisione

j. Alto rischio di errore per generazione di sequenze casuali ed occultamento dell'allocazione.

k. 2 eventi nel gruppo dell'intervento.

l. 1 studio aveva rischio importante di errore da confondimento, entrambi gli studi avevano rischio importante di errore da scostamento dagli interventi previsti.

m. I quadro=87%

- n. Non è possibile un'analisi aggregata ma è probabile che la stima aggregata possa attraversare l'effetto nullo.
- o. 2 di 3 studi avevano rischio importante di errore da confondimento, 2 studi avevano rischio importante e 1 moderato di errore da scostamento dagli interventi previsti. Solo uno studio (Takahashi 2016) riportava una mediana e una dispersione non disponibile. Nei risultati aggregati, abbiamo estratto la mediana da questo studio e imputato la sua deviazione standard (DS) considerando la DS del braccio di studio con la dimensione del campione più simile.
- p. I quadro=99%
- q. Ampio 95%CI
- r. Dei 15 studi, 10 avevano rischio importante e 1 moderato di errore da confondimento, 1 studio aveva rischio moderato di errore di selezione, 5 studi avevano rischio importante e 1 moderato di errore da scostamento dagli interventi previsti, 2 studi avevano rischio moderato di errore per mancanza di dati.
- s. Dei 18 confronti tra bracci, la sopravvivenza globale mediana in mesi è più lunga per il gruppo IC in 10 comparazioni ma più breve per il gruppo IC in 7 comparazioni (stessa durata della sopravvivenza globale in 1 comparazione).
- t. Dei 3 confronti tra bracci, la sopravvivenza globale mediana in mesi è più lunga per il gruppo IC in 1 comparazione ma più breve per il gruppo IC in 3 comparazioni.
- u. Dei 4 studi osservazionali, 2 avevano rischio importante di errore da confondimento, 2 studi avevano rischio importante e 1 moderato di errore da scostamento dagli interventi previsti.
- v. Alto rischio di errore per accecamento dei clinici.
- w. Utilizzato un tasso di evento a partire dalla mortalità ad 1 anno per la terapia meno intensiva (dall'OS).
- x. Dei 14 studi osservazionali, 4 sono stati imputati prendendo come non significativo un HR di 1 e gli errori standard di altri studi inclusi con dimensioni del campione simili. 9 avevano rischio importante e 1 moderato di errore da confondimento, 1 aveva rischio moderato di errore da selezione, 5 avevano rischio importante e 1 moderato di errore da scostamento dagli interventi previsti e 2 avevano rischio moderato di errore per mancanza di dati. 1 RCT aveva alto rischio di errore per generazione di sequenze casuali e occultamento dell'allocazione e gli HR per la mortalità erano registrati in modo non randomizzato.

## Riferimenti

### RCT

1. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299.

### Observational

2. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, et al; Acute Leukemia French Association (ALFA). Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(12):1806-1813.
3. Bories P, Bertoli S, Bérard E, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol*. 2014;89(12):E244-E252.
4. Oh SB, Park SW, Chung JS, et al; Hematology Association of South-East Korea (HASEK) Study Group. Therapeutic decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia: conventional intensive chemotherapy versus hypomethylating agent therapy. *Ann Hematol*. 2017;96(11):1801-1809.
5. Takahashi K, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine is as effective as and less toxic than intensive chemotherapy in elderly AML patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(3):163-168.e1-2.
6. van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol*. 2013;6:29.
7. Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res*. 2014;49(2):95-99.
8. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562-569.
9. Kahl C, Krahl R, Becker C, et al. Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematology and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):305-315.
10. Almeida AM, Prebet T, Itzykson R, et al. Clinical outcomes of 217 patients with acute erythroleukemia according to treatment type and line: a retrospective multinational study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):14.
11. Boddü PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer*. 2017;123(16):3050-3060.
12. Chen Y, Yang T, Zheng X, et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4182.
13. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(45):79126-79136.
14. El-Jawahri AR, Abel GA, Steensma DP, et al. Health care utilization and end-of-life care for older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2015;121(16):2840-2848.
15. Estey EH, Thall PF, Giles FJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood*. 2002;99(12):4343-4349.
16. Fattoum J, Cannas G, Elhamri M, et al. Effect of age on treatment decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(8):477-483.
17. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer*. 2012;118(4):1014-1022.
18. Scappaticci GB, Marini BL, Nachar VR, et al. Outcomes of previously untreated elderly patients with AML: a propensity score-matched comparison of clofarabine vs. FLAG. *Ann Hematol*. 2018;97(4):573-584.
19. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer*. 2017;17(1):852.
20. Tasaki T, Yamauchi T, Matsuda Y, et al. The response to induction therapy is crucial for the treatment outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia: single-institution experience. *Anticancer Res*. 2014;34(10):5631-5636.
21. Vachhani P, Al Yacoub R, Miller A, et al. Intensive chemotherapy vs. hypomethylating agents in older adults with newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia: A single center experience. *Leuk Res*. 2018;75:29-35.

## QUESITO 3

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Per pazienti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM in remissione completa dopo almeno 1 ciclo di terapia antileucemica intensiva, è preferibile ricevere una terapia post-remissione o nessuna terapia?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM di nuova diagnosi che ottengono una remissione dopo almeno 1 ciclo di terapia antileucemica intensiva
<b>INTERVENTO:</b>	terapia post-remissione
<b>CONFRONTO:</b>	nessuna terapia addizionale
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	
<b>SETTING:</b>	
<b>PROSPETTIVA:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno

### VALUTAZIONE

<b>Problema</b>		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Non evidenze di ricerca.	Il panel ritiene che questa sia una questione rilevante da approfondire
<b>Effetti desiderabili</b>		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

Vedasi profili delle evidenze da 1 a 6

Risultati	Con la terapia antileucemica meno intensiva	Con la terapia antileucemica intensiva	Differenze	Effetto relativo (95% IC)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: da 2 anni a 3 anni	0 per 1,000	<b>NaN per 1,000</b> (NaN a NaN)	<b>-- per 1,000</b> (-- a --)	<b>HR 0.85</b> (0.69 a 1.05)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: 6 mesi	616 per 1,000	<b>548 per 1,000</b> (462 a 665)	<b>68 meno per 1,000</b> (154 meno a 49 più)	<b>RR 0.89</b> (0.75 a 1.08)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: 1 anno	784 per 1,000	<b>635 per 1,000</b> (588 a 690)	<b>149 meno per 1,000</b> (196 meno a 94 meno)	<b>RR 0.81</b> (0.75 a 0.88)
Qualità di vita – non riportata	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-
Stato funzionale – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-

Dopo aver esaminato le evidenze, il panel ha ritenuto che vi sembrano essere moderati benefici per la terapia post-remissione.

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

Vedasi profili delle evidenze da 1 a 6

Risultati	Con la terapia antileucemica meno intensiva	Con la terapia antileucemica intensiva	Differenze	Effetto relativo (95% IC)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: da 2 anni a 3 anni	0 per 1,000	<b>NaN per 1,000</b> (NaN a NaN)	<b>-- per 1,000</b> (-- a --)	<b>HR 0.85</b> (0.69 a 1.05)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: 6 mesi	616 per 1,000	<b>548 per 1,000</b> (462 a 665)	<b>68 meno per 1,000</b> (154 meno a 49 più)	<b>RR 0.89</b> (0.75 a 1.08)
Mortalità valutata con: rischio di morte follow up: 1 anno	784 per 1,000	<b>635 per 1,000</b> (588 a 690)	<b>149 meno per 1,000</b> (196 meno a 94 meno)	<b>RR 0.81</b> (0.75 a 0.88)
Qualità di vita – non riportata	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-
Stato funzionale – non riportato	0 per 1,000	<b>0 per 1,000</b> (0 a 0)	<b>0 meno per 1,000</b> (0 meno a 0 meno)	-

Il panel ha ritenuto che i potenziali svantaggi della terapia post-remissione sono piccoli.

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità globale delle evidenze varia da moderata a molto bassa tra le comparazioni.	
---	--	--

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante	<p>Uno studio [1] nel quale i ricercatori hanno incluso i dati di 125 pazienti, la cui età media era di 50 anni, ha evidenziato che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stato di salute media (IC 95%), mediana (IQR): recidiva, 0.12 (0.03 a 0.22) e 0.10 (-0.10 a 0.50). Non differenze statisticamente significative tra uomini e donne.</li> <li>- Stato di salute media (IC 95%), mediana (IQR): funzionalmente guariti, 0.75 (0.71 a 0.79) e 0.80 (0.70 a 0.90). Non differenze statisticamente significative tra uomini e donne.</li> </ul> <p>In un secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato clinico di fallimento di cura/recidiva/malattia refrattaria per 210 pazienti, dei quali 24.3% avevano età uguale o superiore a 55 anni. La mediana (IQR) era 0.50 (0.45 a 0.57)[2]</p> <p>In un terzo studio,[3] i ricercatori hanno valutato le utility di diversi stati di salute per 300 pazienti che non necessariamente avevano una LAM, la cui età media era 44 anni. I risultati riportavano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione completa, 0.88</li> <li>- Recidiva, 0.36</li> <li>- Infezioni gravi, -0.22 (dalla remissione completa)</li> <li>- Citopenie eccessive, -0.10 (dalla remissione completa)</li> </ul>	<p>Il panel ha discusso sul fatto che probabilmente la maggior parte dei pazienti apprezza la sopravvivenza prolungata e il rimanere in remissione allo stesso modo, e che probabilmente attribuiscono maggior valore a questi risultati rispetto ai potenziali effetti avversi.</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Prove di qualità da moderata a molto bassa suggeriscono che vi potrebbero essere benefici moderati per la terapia post-remissione. Prove di qualità molto bassa suggeriscono che vi potrebbero essere tossicità. Probabilmente i pazienti valorizzano i benefici.</p>	
---	--	--

## Risorse richieste

Quanto sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costi elevati</li> <li><input checked="" type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Moderato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Elevato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>Non vi sono evidenze di ricerca</p>	<p>Il panel ha discusso sul fatto che probabilmente la terapia post-remissione comporta più costi rispetto all'omissione della terapia stessa.</p>

## Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto basso</li> <li><input type="radio"/> Basso</li> <li><input type="radio"/> Moderato</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non vi sono evidenze di ricerca</p>	
---	--	--

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non vi sono evidenze di ricerca</p>	<p>Il panel ha discusso sul fatto che i potenziali benefici della terapia post-remissione valgono il costo maggiore.</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato</li> <li><input type="radio"/> Aumentato</li> </ul>	<p>Uno studio [4] nel quale i ricercatori hanno incluso i dati di 421 pazienti dalla Clinica di Cleveland, la cui età media era 55 anni, ha evidenziato che i pazienti bianchi hanno più probabilità di ricevere un tempo di attesa più breve per l'avvio della terapia post-remissione (HR, 0.25; IC 95% 0.06 a 0.77; mediana per i bianchi 1.07 mesi, per i neri 2.73 mesi) rispetto ai pazienti di colore.</p>	<p>Questo fattore non ha avuto peso per la raccomandazione.</p>

<input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non noto		
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Uno studio [1] nel quale i ricercatori hanno incluso i dati di 125 pazienti, la cui età media era 50 anni, ha evidenziato che lo stato medio di salute (IC 95%), mediana (IQR) per il consolidamento era 0.47 (0.41 a 0.53) e 0.50 (0.20 a 0.70). Non vi erano differenze statisticamente significative tra uomini e donne.</p> <p>Un altro studio [2] nel quale i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di 210 pazienti, dei quali 24.3% avevano un'età maggiore o uguale a 55 anni, evidenziava che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stato di salute medio (IC 95%), mediana (IQR): consolidamento, 0.57 (0.51 a 0.63) e 0.70 (0.50 a 0.90).</li> <li>- Stato di salute medio (IC 95%), mediana (IQR): mantenimento, 0.89 (0.88 a 0.89) e 0.95 (0.85 a 1.00).</li> </ul>	<p>Il panel ha discusso sul fatto che la terapia post-remissione viene probabilmente considerata accettabile da tutti gli stakeholder.</p>
<h3>Fattibilità</h3> <p>E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	<p>Non vi sono evidenze di ricerca</p>	<p>La terapia post-remissione è già implementata in molti centri.</p>

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	<b>Moderata</b>	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	<b>Piccola</b>	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	<b>Bassa</b>	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

GIUDIZI							
<b>VALORI</b>	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna incertezza o variabilità importante			
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	Costi elevati	<b>Costi moderati</b>	Costi e risparmi trascurabili	Moderato risparmio	Elevato risparmio	Variabile	Non noto
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE RICHIESTE</b>	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	<b>Non so</b>
<b>EQUITÀ</b>	Ridotto	Probabilmente ridotto	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato	Variabile	<b>Non noto</b>
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non so
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non so

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Per i pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM che in remissione completa dopo almeno un singolo ciclo di terapia antileucemica intensiva e che non sono candidabili all'allo-HSCT, il panel delle linee guida ASH suggerisce l'impiego della terapia post-remissione rispetto a nessuna terapia addizionale (raccomandazione condizionata basata su bassa certezza nell'evidenza degli effetti  $\oplus\oplus\circ\circ$ ).

**Commento:** in alcune circostanze, i pazienti possono ricevere 2 cicli di terapia antileucemica intensiva anche se ottengono la remissione dopo il primo ciclo. In questi casi, il panel identifica il secondo ciclo di terapia intensiva come terapia post-remissione.

### Giustificazione

Il panel ha ritenuto che vi potrebbe essere un beneficio della terapia post-remissione rispetto a nessuna terapia addizionale per pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM che ottengono la remissione dopo almeno un singolo ciclo di terapia antileucemica intensiva e che non sono candidabili all'allo-HSCT. Verosimilmente vi è una piccola variabilità tra i pazienti sul valore di prolungata sopravvivenza e sul rimanere in remissione per un tempo più lungo. La terapia post-remissione probabilmente è accettabile da tutti gli stakeholder. Questa raccomandazione assegna un alto valore ai potenziali benefici della terapia post-remissione.

Il panel ha riconosciuto che l'evidenza non è sufficiente per formulare una raccomandazione per un numero specifico di cicli.

### Considerazioni relative al sottogruppo

### Considerazioni per l'implementazione

### Priorità della ricerca



## Evidence profile

### Confronto #1

#### 0 cicli confrontati con 1 ciclo di terapia di consolidamento per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 0 cicli

**Confronto:** 1 ciclo di terapia di consolidamento

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ di partecipanti (studi)	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con 1 ciclo di terapia di consolidamento	Rischio con 0 cicli				
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: mediana 6 anni	929 per 1,000	<b>891 per 1,000</b> (826 a 956)	<b>RR 0.96</b> (0.89 a 1.03)	297 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
Mortalità valutata con: tempo al decesso del paziente follow up: mediana 6 anni	La mortalità mediana era di <b>8</b> mesi	<b>MD 3 mesi più alta</b> (3.02 più bassa a 9.02 più alta)	-	297 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
Remissione completa valutata con: tempo alla recidiva follow up: mediana 6 anni	La remissione complete mediana era di <b>10</b> mesi	<b>MD 1 mese più alta</b> (0.19 più bassa a 2.19 più alta)	-	297 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
Remissione completa valutata con: tempo alla recidiva follow up: mediana 4 anni	La remissione complete mediana era di <b>26</b> mesi	<b>MD 12 mesi in meno</b> (25.3 in meno a 1.33 in più)	-	132 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>b,c</sup>	
Ospedalizzazione – non riportato	-	-	-	-	-	
Eventi avversi seri – non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio; MD: differenza media

### Spiegazioni

- a. Effetto del trattamento non coerente con il beneficio o lo svantaggio
- b. Nessun controllo per le variabili confondenti nell'analisi di interesse
- c. L'effetto del trattamento non è coerente con il beneficio e lo svantaggio e lo studio incluso presenta un campione di piccole dimensioni.

## Riferimenti

### RCT

1. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4496-4504.

### Observational

2. Prèbet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4747-4753.

## Confronto #2

### 1 ciclo di consolidamento + 1 ciclo di Gemtuzumab Ozogamicin confrontato con 1 ciclo di terapia di consolidamento + ASCT per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 1 ciclo di consolidamento + 1 ciclo di Gemtuzumab Ozogamicin

**Confronto:** 1 ciclo di terapia di consolidamento + ASCT

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° di partecipanti (studi)	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con 1 ciclo di terapia di consolidamento + ASCT	Rischio con 1 ciclo di consolidamento + 1 ciclo di Gemtuzumab Ozogamicin				
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: da 24 mesi a 124 mesi	739 per 1,000	<b>443 per 1,000</b> (266 a 732)	<b>RR 0.60</b> (0.36 a 0.99)	48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
Remissione completa valutata con: proporzione di pazienti con sopravvivenza libera da malattia a 8 anni follow up: da 24 mesi a 124 mesi	739 per 1,000	<b>562 per 1,000</b> (370 a 857)	<b>RR 0.76</b> (0.50 a 1.16)	48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
Ospedalizzazione valutata con: durata dell'ospedalizzazione in giorni follow up: da 24 mesi a 124 mesi	I pazienti sottoposti a ASCT avevano una durata dell'ospedalizzazione di 24 giorni, con un intervallo da 17 a 45 giorni. La durata dell'ospedalizzazione non veniva riportata per il gruppo GO			48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
Eventi avversi seri follow up: da 24 mesi a 124 mesi	Lo studio riportava gli eventi avversi seri con stime differenti. Il braccio ASCT veniva riportato come variabile continua e il gruppo Gemtuzumab Ozogamicin come dicotomica			48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio

#### Spiegazioni

- a. La generazione di sequenza non è menzionata e l'allocazione di trattamento era definite in base alla conta CD4+.
- b. La stima del trattamento non è coerente con il beneficio e lo svantaggio e il campione è di piccole dimensioni.

#### Riferimenti

1. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1399-1406.

## Confronto #3

### 2 cicli di terapia di consolidamento confrontati con 1 ciclo per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 2 cicli di terapia di consolidamento

**Confronto:** 1 ciclo

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Ne di partecipanti (studi)	Certeza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con 1 ciclo	Rischio con 2 cicli di terapia di consolidamento				
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti a 2 anni follow up: mediana 4 anni	529 per 1,000	<b>540 per 1,000</b> (376 a 778)	<b>RR 1.02</b> (0.71 a 1.47)	101 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a</sup>	
Mortalità valutata con: tempo al decesso del paziente follow up: mediana 3 anni	La mortalità mediana era di <b>22.3</b> mesi	<b>MD 8 mesi in meno</b> (15.53 in meno a 0.47 in meno)	-	96 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>b</sup>	
Mortalità valutata con: tempo al decesso del paziente follow up: mediana 3.5 anni	La mortalità mediana era di <b>36.25</b> mesi	<b>MD 34.33 mesi in più</b> (14.37 in più a 54.29 in più)	-	126 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>b,c</sup>	
Remissione completa valutata con: proporzione dei pazienti con recidiva a 12 mesi follow up: mediana 2 anni	387 per 1,000	<b>801 per 1,000</b> (495 a 1,000)	<b>RR 2.07</b> (1.28 a 3.33)	61 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b</sup>	
Ospedalizzazione – non riportato	-	-	-	-	-	
Eventi avversi seri – non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio; MD: differenza media

#### Spiegazioni

- a. L'effetto del trattamento non è coerente con il beneficio o lo svantaggio e il campione è di piccole dimensioni
- b. Singolo studio con campione di piccole dimensioni
- c. I risultati non sono aggiustati in quanto, per la natura retrospettiva dello studio, solo i pazienti che sopravvivevano di più ricevevano più di 1 ciclo di consolidamento. Inoltre alcuni pazienti ricevevano più di 2 cicli.

## Riferimenti

### RCT

1. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18(11):1798-1803.
2. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica*. 2007;92(10):1327-1334.
3. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 2006;20(4):748-750.

### Observational

4. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol*. 2014;100(2):141-151.

## Confronto #4

### 6 cicli di terapia post-remissione ambulatoriale confrontati con 1 ciclo di terapia di consolidamento per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 6 cicli di terapia post-remissione ambulatoriale

**Confronto:** 1 ciclo di terapia di consolidamento

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° di partecipanti (studi)	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con 1 ciclo di terapia di consolidamento	Rischio con 6 cicli di terapia post-remissione ambulatoriale				
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: mediana 30 mesi	646 per 1,000	<b>536 per 1,000</b> (414 a 692)	<b>RR 0.83</b> (0.64 a 1.07)	164 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>	
	<b>Basso</b>					
Mortalità valutata con: pazienti a rischio di morte follow up: mediana 30 mesi	646 per 1,000	<b>480 per 1,000</b> (340 a 639)	<b>HR 0.63</b> (0.40 a 0.98) [Mortalità]	164 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>c,d</sup>	
Remissione completa valutata con: proporzione dei pazienti con diagnosi di recidiva follow up: mediana 30 mesi	720 per 1,000	<b>705 per 1,000</b> (583 a 856)	<b>RR 0.98</b> (0.81 a 1.19)	164 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
	<b>Basso</b>					
Remissione completa valutata con: pazienti a rischio di recidiva follow up: mediana 30 mesi	719 per 1,000	<b>567 per 1,000</b> (428 a 719)	<b>HR 0.66</b> (0.44 a 1.00) [Remissione completa]	164 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>c</sup>	
Eventi avversi seri – neutropenia febbrile valutata con: proporzione dei pazienti con diagnosi di neutropenia febbrile follow up: mediana 30 mesi	1,000 per 1,000	<b>390 per 1,000</b> (300 a 520)	<b>RR 0.39</b> (0.30 a 0.52)	164 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
Ospedalizzazione – non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

**Spiegazioni**

- a. Nessuna descrizione della generazione e dell'occultamento della sequenza e, inoltre, perdita al follow-up senza descrizione delle motivazioni.
- b. Campione di piccole dimensioni e oltrepassa la linea dell'effetto nullo.
- c. Nessuna descrizione della generazione e dell'occultamento della sequenza e, inoltre, perdita al follow-up senza descrizione delle motivazioni. I casi HR sono definiti per l'alto rischio cariotipico rispetto al rischio standard, per l'incremento di età di 5 anni, per forme post-MDS rispetto alle LAM de novo e per la terapia intensiva rispetto alla terapia post-remissione ambulatoriale.
- d. Campione di piccole dimensioni

**Riferimenti**

1. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007;109(12):5129-5135.

## Confronto #5

### 3 cicli confrontati con 2 cicli di terapia di consolidamento seguiti da ASCT per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 3 cicli

**Confronto:** 2 cicli di terapia di consolidamento seguiti da ASCT

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° di partecipanti (studi)	Certeza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con 2 cicli di terapia di consolidamento seguiti da ASCT	Rischio con 3 cicli				
Remissione completa valutata con: proporzione di pazienti con diagnosi di recidiva a 3 anni follow up: da 4 mesi a 142 mesi	385 per 1,000	<b>1000 per 1,000</b> (277 a 1,000)	<b>RR 11.80</b> (0.72 a 193.80)	25 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
Remissione completa valutata con: pazienti con rischio di recidiva follow up: da 4 mesi a 142 mesi	<b>Basso</b> 385 per 1,000	<b>373 per 1,000</b> (165 a 702)	<b>HR 0.96</b> (0.37 a 2.49) [Remissione completa]	25 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	
Mortalità – non riportato	-	-	-	-	-	
Ospedalizzazione – non riportato	-	-	-	-	-	
Eventi avversi seri – non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

#### Spiegazioni

a. L'occultamento delle assegnazioni non è stato menzionato.

b. Il trattamento non è coerente con beneficio e svantaggi e campione di piccole dimensioni.

**Riferimenti**

1. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol.* 2018;107(4):468-477.

## Confronto #6

### 0 cicli confrontati con 3 cicli (Gemtuzumab ozogamicin) di terapia di consolidamento per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 0 cicli

**Confronto:** 3 cicli (Gemtuzumab ozogamicin) di terapia di consolidamento

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° di partecipanti (studi)	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con 3 cicli (Gemtuzumab ozogamicin) di terapia di consolidamento	Rischio con 0 cicli				
Mortalità valutata con: proporzione dei pazienti deceduti follow up: mediana 30 mesi	690 per 1,000	<b>725 per 1,000</b> (614 a 856)	<b>RR 1.05</b> (0.89 a 1.24)	232 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>	
Remissione completa valutata con: proporzione dei pazienti con diagnosi di recidiva follow up: mediana 30 mesi	796 per 1,000	<b>796 per 1,000</b> (701 a 908)	<b>RR 1.00</b> (0.88 a 1.14)	232 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>	
Ospedalizzazione follow up: mediana 30 mesi	L'ospedalizzazione veniva riportata solo nel braccio GO. 110 pazienti con una media di 7 notti (SD 8).			232 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>	
Eventi avversi seri follow up: mediana 30 mesi	Gli eventi avversi seri venivano riportati solo nel braccio GO. Ogni effetto collaterale CTC grado 2-4 veniva riportato per il 56% dei pazienti (n=62), Ogni infezione CTC grado 2 - 4 era presente in 43% dei pazienti (n=47).			232 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio

#### Spiegazioni

a. La generazione, l'allocazione e il mascheramento della sequenza non sono menzionati.

b. Il trattamento non è coerente con beneficio e svantaggi.

**Riferimenti**

1. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(13):2586-2591.

## Confronto #7

### 0 cicli di consolidamento confrontati con ASCT per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** 0 cicli di consolidamento

**Confronto:** ASCT

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° di partecipanti (studi)	Certeza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con ASCT	Rischio con 0 cicli di consolidamento				
Mortalità valutata con: pazienti a rischio di morte follow up: da 30 mesi a 50 mesi	<b>Basso</b> 800 per 1,000	<b>677 per 1,000</b> (490 a 807)	<b>HR 1.75</b> (0.96 a 3.20)	503 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
Remissione completa valutata con: pazienti a rischio di recidiva follow up: da 30 mesi a 50 mesi	<b>Basso</b> 740 per 1,000	<b>509 per 1,000</b> (402 a 607)	<b>HR 2.24</b> (1.66 a 3.03)	503 (2 studi osservazionali)	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a</sup>	
Ospedalizzazione – non riportato	-	-	-	-	-	
Eventi avversi seri – non riportato	-	-	-	-	-	
Qualità di vita – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

\*Il rischio nel gruppo dell'intervento (e il suo intervallo di confidenza 95%) è basato sul rischio assunto nel gruppo di confronto e sull'effetto relativo dell'intervento (e il suo 95% IC).

CI: intervallo di confidenza; HR: Hazard Ratio

#### Spiegazioni

- La selezione all'interno dello studio è stata correlata all'intervento e al risultato (la prima remissione completa veniva ottenuta dopo uno o due cicli di chemioterapia e i pazienti erano vivi al giorno 30 dopo il secondo ciclo di terapia).
- Abbiamo ritenuto di non declassare per l'inconsistenza, in quanto gli effetti della terapia presentavano la stessa direzione e il p-value di eterogeneità era 0.13, nonostante un I2 56%
- La stima del trattamento non è coerente con benefici e svantaggi.

#### Riferimenti

- Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. Leuk Res. 2017;53:28-34.
- Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. Lancet Haematol. 2015;2(10):e427-e436.

## Confronto #8

### Azacitidina orale fino a progressione o tossicità confrontato con nessuna terapia di consolidamento per pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Pazienti o popolazione:** pazienti adulti ≥ 60 anni con LAM

**Setting:**

**Intervento:** Azacitidina orale (CC-486) 300 mg/d per 14 giorni consecutivi per ogni ciclo di 28 giorni, fino a progressione o tossicità

**Confronto:** nessun consolidamento (placebo)

Risultati	Effetti assoluti previsti* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	Ne di partecipanti (studi)	Certeza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
	Rischio con azacitidina orale	Rischio con nessun consolidamento				
Sopravvivenza globale <sup>1,2</sup> valutata con: probabilità di sopravvivenza a 12 mesi follow up: 41.2 mesi	728 per 1,000	<b>170 in meno per 1000</b> (da 84 a 256 in meno)	<b>HR 0.66</b> (0.53 a 0.83)	Azacitidina orale (n=238) Placebo (n=234) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	
Sopravvivenza libera da recidiva <sup>1,2</sup> valutata con: probabilità di essere liberi da recidiva o morte a 12 mesi follow up: 41.2 mesi	449 per 1,000	<b>175 in meno per 1,000</b> (da 85 a 265 in meno)	<b>HR 0.65</b> (0.52 a 0.81)	Azacitidina orale (n=238) Placebo (n=234) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	
Qualità di vita <sup>1</sup>	Nessuna differenza clinicamente significativa tra intervento e confronto relativamente alle misurazioni delle scale FACIT-F e EQ-5D-3L			Azacitidina orale (n=238) Placebo (n=234) (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>b</sup>	
Eventi avversi seri <sup>1</sup> Valutati con percentuale di AE gradi 3-4 CTCAE 4.0 durata mediana del trattamento: 12 cicli per azacitidina orale, 6 cicli per placebo	Sono stati riscontrati maggiori eventi seri per l'intervento (72%) rispetto al confronto (63%); in particolare maggiore neutropenia severa (41% vs 24%), nausea (3% vs <1%), vomito (3% vs 0%) e diarrea (5% vs 1%). La maggior frequenza degli eventi avversi può dipendere dal maggior tempo di misurazione nel gruppo di intervento vs confronto.			Azacitidina orale (n=238) Placebo (n=234) (1 RCT)	-	
Ospedalizzazione – non riportato	-	-	-	-	-	
Stato funzionale – non riportato	-	-	-	-	-	
Impegno sui caregiver – non riportato	-	-	-	-	-	

CI: intervallo di confidenza; RR: Risk ratio

#### Spiegazioni

- a. Nonostante un singolo studio, non è stata considerata rilevante la mancanza di riproducibilità dei risultati per la numerosità dello studio e per i risultati simili in studi precedenti a singolo braccio (Gore SD, Cogle CR, Skikne B, et al. Oral azacitidine (AZA) activity in patients with acute myelogenous leukemia (AML) Blood. 2011;118(1546a))

- b. Un singolo studio disponibile per questo outcome (seria mancanza di riproducibilità dei risultati)

#### Riferimenti

1. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, Selleslag D, Sandhu I, Turgut M, Giai V, Ofran Y, Kizil Çakar M, Botelho de Sousa A, Rybka J, Frairia C, Borin L, Beltrami G, Čermák J, Ossenkoppelle GJ, La Torre I, Skikne B, Kumar K, Dong Q, Beach CL, Roboz GJ; QUAZAR AML-001 Trial Investigators. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2526-2537.
2. Onureg Assessment report, Committee for Medicinal Products for Human Use of European Medicines Agency, 22 April 2021. Accessibile a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## QUESITO 4

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Per pazienti con età  $\geq 60$  anni con LAM che non ricevono più nessuna terapia antileucemica (inclusi i pazienti in cure palliative), è preferibile ricevere trasfusioni di emazie e/o piastrine o nessuna trasfusione?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti $\geq 60$ anni con LAM che non ricevono più nessuna terapia antileucemica (inclusi i pazienti in cure palliative)
<b>INTERVENTO:</b>	trasfusione di emazie e/o piastrine
<b>CONFRONTO:</b>	nessuna trasfusione
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Mortalità; Alterazione dello stato funzionale; Alterazione della qualità di vita; Astenia; Impegno sui caregiver; Cure palliative; Ospedalizzazione; Sanguinamenti maggiori; Refrattarietà alle trasfusioni
<b>SETTING:</b>	
<b>PROSPETTIVA:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno

### VALUTAZIONE

#### Problema

Il problema rappresenta una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Non evidenze di ricerca	Il panel ha ritenuto rilevante affrontare questo quesito, considerata la mancanza di comprensione dell'importanza del quesito stesso da parte degli stakeholder, così come degli amministratori degli ospedali.

#### Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<p> <input type="radio"/> Irrilevanti  <input type="radio"/> Piccoli  <input checked="" type="radio"/> Moderati  <input type="radio"/> Grandi  <input type="radio"/> Variano  <input type="radio"/> Non so                 </p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="611 320 831 475">Risultati</th> <th data-bbox="837 320 1476 475">Effetto</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="611 480 831 635">Mortalità valutata con: tempo dalla trasfusione al decesso</td> <td data-bbox="837 480 1476 635">La sopravvivenza mediana o media dopo la trasfusione variava da 42 giorni a 3 mesi; tuttavia tre su quattro studi riportavano un tempo &lt; 50 giorni.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 639 831 794">Mortalità valutata con: sopravvivenza entro 15 giorni dalla trasfusione</td> <td data-bbox="837 639 1476 794">L'analisi aggiustata ha evidenziato che la trasfusione non era associata alla sopravvivenza entro i 15 giorni dalla trasfusione stessa.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 799 831 986">Alterazione dello stato funzionale valutato con: punteggi di diversi strumenti follow up: 1 settimana</td> <td data-bbox="837 799 1476 986">Due studi hanno evidenziato che le funzioni fisiche peggioravano ad una settimana dalle trasfusioni. Uno studio riportava una riduzione da 70 nello score di Barthel a 66. Un altro studio riportava una riduzione da 59.2 nel Performance Scale di Karnofsky modificato dell'Australia a 46.3.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 991 831 1273">Alterazione della qualità di vita valutato con: punteggi di diversi strumenti per misurare lo stato di benessere follow up: 2 settimane</td> <td data-bbox="837 991 1476 1273">Due studi hanno riportato un miglioramento dei punteggi di benessere. Uno studio riportava una variazione da 4.2 a 5.8, e un altro studio da 3.9 a 6.0 (misurati utilizzando una scala analogica visiva)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="611 1278 831 1374">Alterazione della qualità di vita valutato con:</td> <td data-bbox="837 1278 1476 1374">La proporzione di pazienti che (secondo se stessi o secondo i clinici) ha riportato un miglioramento nello stato di benessere era 65% in uno studio e 51.4% in un altro.</td> </tr> </tbody> </table>	Risultati	Effetto	Mortalità valutata con: tempo dalla trasfusione al decesso	La sopravvivenza mediana o media dopo la trasfusione variava da 42 giorni a 3 mesi; tuttavia tre su quattro studi riportavano un tempo < 50 giorni.	Mortalità valutata con: sopravvivenza entro 15 giorni dalla trasfusione	L'analisi aggiustata ha evidenziato che la trasfusione non era associata alla sopravvivenza entro i 15 giorni dalla trasfusione stessa.	Alterazione dello stato funzionale valutato con: punteggi di diversi strumenti follow up: 1 settimana	Due studi hanno evidenziato che le funzioni fisiche peggioravano ad una settimana dalle trasfusioni. Uno studio riportava una riduzione da 70 nello score di Barthel a 66. Un altro studio riportava una riduzione da 59.2 nel Performance Scale di Karnofsky modificato dell'Australia a 46.3.	Alterazione della qualità di vita valutato con: punteggi di diversi strumenti per misurare lo stato di benessere follow up: 2 settimane	Due studi hanno riportato un miglioramento dei punteggi di benessere. Uno studio riportava una variazione da 4.2 a 5.8, e un altro studio da 3.9 a 6.0 (misurati utilizzando una scala analogica visiva)	Alterazione della qualità di vita valutato con:	La proporzione di pazienti che (secondo se stessi o secondo i clinici) ha riportato un miglioramento nello stato di benessere era 65% in uno studio e 51.4% in un altro.	<p>Il panel ha ritenuto che l'entità dei potenziali benefici era moderata.</p>
Risultati	Effetto													
Mortalità valutata con: tempo dalla trasfusione al decesso	La sopravvivenza mediana o media dopo la trasfusione variava da 42 giorni a 3 mesi; tuttavia tre su quattro studi riportavano un tempo < 50 giorni.													
Mortalità valutata con: sopravvivenza entro 15 giorni dalla trasfusione	L'analisi aggiustata ha evidenziato che la trasfusione non era associata alla sopravvivenza entro i 15 giorni dalla trasfusione stessa.													
Alterazione dello stato funzionale valutato con: punteggi di diversi strumenti follow up: 1 settimana	Due studi hanno evidenziato che le funzioni fisiche peggioravano ad una settimana dalle trasfusioni. Uno studio riportava una riduzione da 70 nello score di Barthel a 66. Un altro studio riportava una riduzione da 59.2 nel Performance Scale di Karnofsky modificato dell'Australia a 46.3.													
Alterazione della qualità di vita valutato con: punteggi di diversi strumenti per misurare lo stato di benessere follow up: 2 settimane	Due studi hanno riportato un miglioramento dei punteggi di benessere. Uno studio riportava una variazione da 4.2 a 5.8, e un altro studio da 3.9 a 6.0 (misurati utilizzando una scala analogica visiva)													
Alterazione della qualità di vita valutato con:	La proporzione di pazienti che (secondo se stessi o secondo i clinici) ha riportato un miglioramento nello stato di benessere era 65% in uno studio e 51.4% in un altro.													

	percezione di miglioramento dello stato di benessere		
	Alterazione della qualità di vita valutato con: percezione di miglioramento della qualità di vita	Uno studio ha riportato che la qualità di vita migliorava del 68%. Un altro studio riportava che l'indice migliorava ma non venivano forniti valori nella revisione sistematica.	
	Astenia valutata con: punteggi di diversi strumenti per misurare l'astenia	Uno studio riportava che lo score FACT-F mediano variava da 12.5 prima della trasfusione a 23.5 dopo la stessa. Un altro studio riportava variazioni molto piccole, da 4.8 prima della trasfusione a 4.9 dopo 7 giorni.	
	Astenia valutata con: percezione di miglioramento	Uno studio riportava che il 70% dei pazienti percepivano un miglioramento dell'astenia dopo la trasfusione.	
	Astenia valutata con: punteggi ottenuti con una scala analogica visiva da 0 a 100	I punteggi erano 35.9 per i pazienti che ricevevano le trasfusioni e 29.4 per chi non le riceveva. Le differenze non sembrano essere statisticamente significative.	
	Impegno sui caregiver – non riportato		
	Cure palliative – non riportato		
	Ospedalizzazione – non riportato		
	Sanguinamenti maggiori – non riportato		

Refrattarietà alle trasfusioni – non riportato

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?

### GIUDIZI

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

### RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

Risultati	Effetto
Mortalità valutata con: tempo dalla trasfusione al decesso	La sopravvivenza mediana o media dopo la trasfusione variava da 42 giorni a 3 mesi; tuttavia tre su quattro studi riportavano un tempo < 50 giorni.
Mortalità valutata con: sopravvivenza entro 15 giorni dalla trasfusione	L'analisi aggiustata ha evidenziato che la trasfusione non era associata alla sopravvivenza entro i 15 giorni dalla trasfusione stessa.
Alterazione dello stato funzionale valutato con: punteggi di diversi strumenti follow up: 1 settimana	Due studi hanno evidenziato che le funzioni fisiche peggioravano ad una settimana dalle trasfusioni. Uno studio riportava una riduzione da 70 nello score di Barthel a 66. Un altro studio riportava una riduzione da 59.2 nel Performance Scale di Karnofsky modificato dell'Australia a 46.3.
Alterazione della qualità di vita valutato con: punteggi di diversi strumenti	Due studi hanno riportato un miglioramento dei punteggi di benessere. Uno studio riportava una variazione da 4.2 a 5.8, e un altro studio da 3.9 a 6.0 (misurati utilizzando una scala analogica visiva)

### CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel ha discusso sul fatto che potrebbero esservi degli svantaggi legati alle trasfusioni, non considerati negli studi, come ad esempio:

- complicazioni successive alle trasfusioni che potrebbero comportare l'ospedalizzazione
- impegno da parte dei pazienti e dei caregiver nel ricevere le trasfusioni

	<p>per misurare lo stato di benessere follow up: 2 settimane</p>		
<p>Alterazione della qualità di vita valutato con: percezione di miglioramento dello stato di benessere</p>	<p>La proporzione di pazienti che (secondo se stessi o secondo i clinici) ha riportato un miglioramento nello stato di benessere era 65% in uno studio e 51.4% in un altro.</p>		
<p>Alterazione della qualità di vita valutato con: percezione di miglioramento della qualità di vita</p>	<p>Uno studio ha riportato che la qualità di vita migliorava del 68%. Un altro studio riportava che l'indice migliorava ma non venivano forniti valori nella revisione sistematica.</p>		
<p>Astenia valutata con: punteggi di diversi strumenti per misurare l'astenia</p>	<p>Uno studio riportava che lo score FACT-F mediano variava da 12.5 prima della trasfusione a 23.5 dopo la stessa. Un altro studio riportava variazioni molto piccole, da 4.8 prima della trasfusione a 4.9 dopo 7 giorni.</p>		
<p>Astenia valutata con: percezione di miglioramento</p>	<p>Uno studio riportava che il 70% dei pazienti percepivano un miglioramento dell'astenia dopo la trasfusione.</p>		
<p>Astenia valutata con: punteggi ottenuti con una scala analogica visiva da 0 a 100</p>	<p>I punteggi erano 35.9 per i pazienti che ricevevano le trasfusioni e 29.4 per chi non le riceveva. Le differenze non sembrano essere statisticamente significative.</p>		
<p>Impegno sui caregiver - non riportato</p>			

	<table border="1"> <tr> <td>Cure palliative – non riportato</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ospedalizzazione – non riportato</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sanguinamenti maggiori – non riportato</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Refrattarietà alle trasfusioni – non riportato</td> <td></td> </tr> </table>	Cure palliative – non riportato		Ospedalizzazione – non riportato		Sanguinamenti maggiori – non riportato		Refrattarietà alle trasfusioni – non riportato		
Cure palliative – non riportato										
Ospedalizzazione – non riportato										
Sanguinamenti maggiori – non riportato										
Refrattarietà alle trasfusioni – non riportato										

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>La qualità delle prove per i risultati critici è molto bassa</p>	<p>La discussione del panel si è focalizzata sulle problematiche molto serie legate alla mancanza di generalizzabilità delle evidenze. Le revisioni sistematiche utilizzate per rispondere a questo quesito, considerata l'assenza di evidenze dirette dopo la nostra revisione sistematica, non hanno fornito dettagli riguardo alle tipologie di neoplasie incluse negli studi, anche se è probabile che queste comprendevano per lo più tumori solidi. Il panel ritiene che i potenziali benefici delle trasfusioni potrebbero essere di importanza variabile per i pazienti anziani con LAM.</p>

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> </ul>	<p>Non vi sono evidenze di ricerca</p>	<p>Il panel ha discusso sul fatto che i pazienti attribuiscono un alto valore sulla prevenzione dei sanguinamenti, che ritengono essere ottenibile mediante le trasfusioni.</p>

<p>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</p>		<p>Inoltre sono più probabili coloro che attribuiscono un alto valore ai possibili miglioramenti dello stato di salute con le trasfusioni ; sono meno probabili coloro che si considerano gravati dagli accessi in ambiente sanitario per le trasfusioni con probabilità incerta di beneficio.</p>
--	--	--

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ 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</p>	<p>Sebbene vi siano evidenze di qualità molto bassa, sembra vi siano benefici moderati per le trasfusioni di emazie. Inoltre non vi è evidenza di svantaggi.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che i benefici delle trasfusioni sugli outcome di salute superano probabilmente gli svantaggi, anche considerando l'incertezza delle evidenze.</p>

## Risorse richieste

Quanto sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ Costi elevati            ○ Costi moderati            ● Costi e risparmi trascurabili            ○ Moderato risparmio            ○ Elevato risparmio            ○ Variabile            ○ Non noto</p>	<p>Non vi sono evidenze di ricerca</p>	<p>Il panel ha considerato il potenziale impatto sulle carenze di sangue, sui costi delle trasfusioni e sul fatto che le risorse trasfusionali non sono illimitate. Il panel ha inoltre evidenziato che, per i pazienti in cure palliative, le risorse richieste per le trasfusioni sono considerevoli. Tuttavia, se le trasfusioni vengono rese disponibili in hospice, vi sono potenziali risparmi considerato che alcuni pazienti che necessitano o richiedono queste trasfusioni potrebbero essere trasferiti dall'ospedale all'hospice..</p>

## Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto basso <input type="radio"/> Basso <input type="radio"/> Moderato <input type="radio"/> Alto <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Non vi sono evidenze di ricerca	Questo fattore non ha avuto alcun peso per la raccomandazione.

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore <input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Non vi sono evidenze di ricerca	Questo fattore non ha avuto alcun peso per la raccomandazione.

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Ridotto <input type="radio"/> Probabilmente ridotto <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumentato	Non vi sono evidenze di ricerca	Questo fattore non ha avuto alcun peso per la raccomandazione.

<input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input checked="" type="radio"/> Non noto		
---	--	--

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	Una survey di 348 clinici ha riportato che le trasfusioni per loro sono accettabili, a prescindere dai costi, e che la maggioranza ritiene che le trasfusioni non dovrebbero essere negate ai pazienti terminali.	Il panel ha avuto un consenso unanime secondo cui i pazienti con LAM attribuiscono un alto valore nel ricevere trasfusioni nella fase di fine vita.

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	6 studi fornivano dati relativi alla fattibilità. Le trasfusioni sembrano attuabili, considerato che possono essere praticate a domicilio per molti pazienti.	Il panel ha analizzato alcuni aspetti che potrebbero ostacolare la fattibilità delle trasfusioni, come ad esempio: - Impossibilità di ricevere trasfusioni per limiti sistemati (es. Inammissibilità dell'assistenza in hospice). - In alcuni contesti i pazienti necessitano di accedere in ospedale e attendere le trasfusioni. Nel complesso, il panel ha ritenuto che le trasfusioni sono probabilmente fattibili.

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

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

## 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
○	○	○	●	○

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Per pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM che non ricevono più nessuna terapia antileucemica (compresi i pazienti in cure palliative), il panel delle linee guida SIE suggerisce che le trasfusioni di emazie vengano rese disponibili rispetto alla privazione delle stesse (raccomandazione condizionata basata su qualità molto bassa delle evidenze degli effetti). Ci possono essere rari casi in cui le trasfusioni piastriniche possono essere di beneficio in caso di sanguinamento ma ci sono ancora meno dati per supportare questa pratica e si prevede che le trasfusioni piastriniche abbiano un ruolo minimo o nullo nella fase di fine vita o nelle cure palliative (⊕○○○).

### Giustificazione

Questa raccomandazione attribuisce un alto valore ai potenziali benefici delle trasfusioni di emazie e piastrine sulla qualità di vita relata alla salute, e a quanto importante sia la percezione di pazienti e medici verso il trattamento stesso così come i potenziali benefici. Il potenziale impegno, i costi e le problematiche legate alla fattibilità sono stati considerati meno importanti rispetto alle conseguenze desiderabili menzionate.

### Considerazioni relative al sottogruppo

Questa raccomandazione si applica a pazienti di cui è atteso un beneficio dalla trasfusione di emazie, come quelli con anemia sintomatica e con sanguinamento attivo.

### Considerazioni per l'implementazione

## Priorità della ricerca

Vi è la necessità di studi comparativi per questo quesito. Il design di studio ottimale per analizzare il quesito di questa raccomandazione è quello di un trial clinico randomizzato ben strutturato, che ponga a confronto le opzioni di interesse (includendo un braccio di non-trasfusione), e quantifichi gli outcome importanti per i pazienti (in particolare la qualità di vita relata alla salute). Potrebbero essere utili anche studi osservazionali, nei quali gruppi simili di pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM ricevono o meno il supporto trasfusionale.

# Evidence profile

**Domanda:** trasfusione di emazie e/o piastrine rispetto a nessuna trasfusione per pazienti adulti  $\geq 60$  anni con LAM che non ricevono più terapia antileucemica (inclusi i pazienti in cure palliative).

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:**

Valutazione della certezza							Effetto	Certezza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
<b>Mortalità (valutata con: tempo dalla trasfusione al decesso)</b>									
2	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	La sopravvivenza mediana o media dopo la trasfusione variava da 42 giorni a 3 mesi; tuttavia tre su quattro studi riportavano un tempo < 50 giorni.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Mortalità (valutata con: sopravvivenza entro 15 giorni dalla trasfusione)</b>									
1	Studi osservazionali	Non importante <sup>c</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	L'analisi aggiustata ha evidenziato che la trasfusione non era associata alla sopravvivenza entro i 15 giorni dalla trasfusione stessa.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Alterazione dello stato funzionale (follow up: 1 settimana; valutata con: punteggi di diversi strumenti)</b>									
2	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	Due studi hanno evidenziato che le funzioni fisiche peggioravano ad una settimana dalle trasfusioni. Uno studio riportava una riduzione da 70 nello score di Barthel a 66. Un altro studio riportava una riduzione da 59.2 nel Performance Scale di Karnofsky modificato dell'Australia a 46.3.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Alterazione della qualità di vita (follow up: 2 settimane; valutata con: punteggi di diversi strumenti per misurare lo stato di benessere)</b>									
2	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	Due studi hanno riportato un miglioramento dei punteggi di benessere. Uno studio riportava una variazione da 4.2 a 5.8, e un altro studio da 3.9 a 6.0 (misurati utilizzando una scala analogica visiva).	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Alterazione della qualità di vita (valutata con: percezione di miglioramento dello stato di benessere)</b>									
2	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	La proporzione di pazienti che (secondo se stessi o secondo i clinici) ha riportato un miglioramento nello stato di benessere era 65% in uno studio e 51.4% in un altro.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Alterazione della qualità di vita (valutata con: percezione di miglioramento della qualità di vita)</b>									
2	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	Uno studio ha riportato che la qualità di vita migliorava del 68%. Un altro studio riportava che l'indice migliorava ma non venivano forniti valori nella revisione sistematica.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Astenia (valutata con: punteggi di diversi strumenti per misurare l'astenia)</b>									
2	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Importante <sup>d</sup>	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	Uno studio riportava che lo score FACT-F mediano variava da 12.5 prima della trasfusione a 23.5 dopo la stessa. Un altro studio riportava variazioni molto piccole, da 4.8 prima della trasfusione a 4.9 dopo 7 giorni.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Astenia (valutata con: percezione di miglioramento)</b>									
1	Studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	Uno studio riportava che il 70% dei pazienti percepivano un miglioramento dell'astenia dopo la trasfusione.	⊕○○○ MOLTO BASSA	

Valutazione della certezza							Effetto	Certezza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
<b>Astenia (valutata con: punteggi ottenuti con una scala analogica visiva da 0 a 100)</b>									
1	Studi osservazionali	Non importante	Non importante	Importante <sup>b</sup>	Non importante	nessuno	I punteggi erano 35,9 per i pazienti che ricevevano le trasfusioni e 29,4 per chi non le riceveva. Le differenze non sembrano essere statisticamente significative.	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>Impegno sui caregiver – non riportato</b>									
-	-	-	-	-	-	-		-	
<b>Cure palliative – non riportato</b>									
-	-	-	-	-	-	-		-	
<b>Ospedalizzazione – non riportato</b>									
-	-	-	-	-	-	-		-	
<b>Sanguinamenti maggiori – non riportato</b>									
-	-	-	-	-	-	-		-	
<b>Refrattarietà alle trasfusioni – non riportato</b>									
-	-	-	-	-	-	-		-	

CI: Intervallo di confidenza

*Spiegazioni*

- Non vi è un gruppo di confronto
- Questi sono pazienti con diverse tipologie di neoplasie, non necessariamente LAM
- La revisione degli autori non fornisce una descrizione del rischio di bias di questo studio
- Uno studio suggerisce dei benefici mentre l'altro non evidenzia alcun effetto significativo delle trasfusioni

**Riferimenti**

- Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018;58(1):233-241.
- Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med*. 2014;17(1):88-104.

## QUESITO 5

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM secondaria (correlata a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia), considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile una chemioterapia di induzione con CPX-351 o con regime 3+7?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM secondaria (correlata a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia), considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva
<b>INTERVENTO:</b>	chemioterapia di induzione con CPX-351
<b>CONFRONTO:</b>	chemioterapia di induzione con schema 3+7
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da eventi (progressione, fallimento del trattamento, morte); remissione completa; eventi avversi seri; infezioni; emorragie; recidiva; ospedalizzazione; qualità di vita
<b>SETTING:</b>	ospedaliero
<b>PROSPETTIVA:</b>	popolazione
<b>BACKGROUND:</b>	La leucemia mieloide acuta (LAM) secondaria include le LAM con alterazioni correlate a mielodisplasia (ovvero con precedente storia di una sindrome mielodisplastica o con alterazioni morfologiche o cariotipiche associate a mielodisplasia) o neoplasia mieloproliferativa cronica e le LAM con storia chemioterapie effettuate in precedenza per il trattamento di altre neoplasie. Le LAM secondarie sono caratterizzate da una risposta poco soddisfacente alla chemioterapia convenzionale, un alto tasso di recidiva e, nel complesso, basse chance di cura. CPX-351 è una formulazione liposomiale di daunorubicina e citarabina co-incapsulate con rapporto molare 1:5 tra i due farmaci che ha dimostrato una maggiore attività antileucemica in modelli animali rispetto agli stessi farmaci, alla stessa dose in formulazione libera. In uno studio randomizzato di fase II in pazienti tra 60 e 75 anni con LAM di nuova diagnosi, si sono osservate maggiori percentuali di remissioni di CPX-351 rispetto a 3-7, con miglioramento della sopravvivenza globale nel sottogruppo dei pazienti con LAM secondarie.
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<b>La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante</b> <b>Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse:</b> nessuno

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b>		
Il problema rappresenta una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia	Le LAM secondarie costituiscono circa un quarto di tutte le LAM e sono più frequenti con l'avanzare dell'età, ma presentano anche fattori biologici di rischio avverso, come maggior frequenza di alterazioni cariotipiche sfavorevoli e un fenotipo di multiresistenza ai farmaci. La prognosi dei pazienti ≥ 60 anni con LAM secondaria è infatti pessima: in uno studio retrospettivo di real life (registro PETHEMA) su 2310 pazienti, la sopravvivenza globale a 5 anni era dell'8%.	

<input type="radio"/> Non so	<p>La chemioterapia con schema 3+7, che rappresenta lo standard per l'induzione intensiva delle LAM, tuttavia i tassi di remissione sono inferiori e le recidive sono più frequenti nei pazienti con LAM secondarie.</p> <p>Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Martínez P, et al. Characteristics and treatment strategies of secondary acute myeloid leukemia patients: data from the PETHEMA AML epidemiologic registry. 25th Annual Congress of European Hematology Association (EHA). Online; June 11–14, 2020 (abstr EP583).</p>	
------------------------------	---	--

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>In un RCT il trattamento con CPX-351 ha determinato un miglioramento significativo di OS (mediana di 9.3 mesi, nel braccio CPX-351 e 6.0 mesi nel braccio di controllo: HR 0.70, 95%CI: 0.55 – 0.91; p=0.003) ed EFS. Risultavano inoltre significativamente migliorate le percentuali di remissioni completa e di avviamento a trapianto allogenico.</p> <p>Per dettagli vedi SOF corrispondente.</p>	

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>In un RCT il trattamento con CPX-351 non ha determinato una maggior percentuale di eventi avversi gravi infettivi o emorragici.</p> <p>Per dettagli vedi SOF corrispondente.</p>	<p>Il trattamento con CPX-351 ha determinato un tempo più lungo per il recupero dei neutrofili (&gt;500/mm<sup>3</sup>) e di piastrine (&gt;50.000/mm<sup>3</sup>; 35 e 36.5 giorni rispettivamente) in pazienti con remissione completa (CR+CRi) rispetto al trattamento con 3+7 (29 giorni e 29 giorni).</p>

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>La qualità dell'evidenza è risultata moderata per alcuni esiti critici e bassa per altri in considerazione di serie limitazioni per inconsistenza e imprecisione (disponibile 1 solo RCT di medie dimensioni in cui gli intervalli di confidenza erano vicini o includevano la soglia di significatività).</p>	<p>Poiché la qualità dell'evidenza è risultata moderata per la sopravvivenza globale, che rappresenta l'outcome sintetico principale, la qualità globale dell'evidenza è stata ritenuta moderata.</p>
--	---	---

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li>● Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Sono disponibili 3 studi che hanno fornito prove su come i pazienti valutano gli esiti.</p> <p>Nel primo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di diversi esiti in 125 partecipanti con LAM nel Regno Unito, la cui età variava da 18 a 87 (media 50 anni), con i seguenti risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione (mediana, IQR), 0,70, da 0,50 a 0,90</li> <li>- Ricidiva (mediana, IQR), 0,10, da -0,10 a 0,50</li> <li>- Stato funzionale (funzionalmente curato) (mediana, IQR), 0,80, 0,70 a 0,90</li> <li>- Non ci sono state differenze statistiche tra uomini e donne</li> </ul> <p>Nel secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute del fallimento del trattamento/ricidiva/malattia refrattaria in 210 partecipanti, di cui il 24,3% aveva 55 anni o più. La mediana (IQR) era 0,50 (da 0,45 a 0,57)</p> <p>Nel terzo studio, i ricercatori hanno valutato l'utilità di diversi stati di salute in 300 partecipanti che non avevano necessariamente una LAM e la cui età media era di 44 anni. I risultati hanno mostrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione completa, 0,88</li> <li>- Ricaduta, 0,36</li> <li>- Infezione grave, -0,22 (dalla remissione completa)</li> <li>- Emocromo anormalmente basso, -0,10 (dalla remissione completa)</li> </ul> <p>Gli stati di salute e le utilità vanno da 0 a 1, dove 0 rappresenta la morte e 1 la salute ottimale.</p>	

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Il bilancio degli effetti è generalmente a favore dell'intervento (CPX-351)</p>	
---	--	--

## Risorse richieste

Quanti sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Costi elevati</li> <li><input type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Moderato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Elevato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	<p>Costo per trattamento (paziente con SC tra 1.53 e 2 mq) con CPX-351 100 U/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 3, 5 nel ciclo di induzione: 28'158 euro.</p> <p>Costo per trattamento (paziente con SC &gt; 1.53 e 2 mq) con CPX-351 65 U/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 3 per 2 cicli di consolidamento: 37'544 euro.</p> <p>Totale induzione e consolidamento: 65'702 euro.</p> <p>Costo per trattamento di induzione (paziente con SC 1.8 mq) con daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-3 e citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-7: 190 euro.</p> <p>Costo per trattamento di consolidamento (paziente con SC 1.8 mq) con daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-2 e citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-5: 128,12 euro.</p> <p>Fonte: <a href="https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h">https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h</a> (prezzi ex-factory)</p>	

## Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual'è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto basso</li> <li><input type="radio"/> Basso</li> <li><input type="radio"/> Moderato</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non disponibili studi.</p>	
---	-------------------------------	--

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il comparatore</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>È disponibile 1 studio di costo-efficacia nel contesto sanitario USA in cui CPX-351 non è risultato costo-efficace rispetto a 3+7 in quanto, pur comportando un guadagno di QALYs pari a 0.49, comportava maggiori costi per \$115'066 con un ICER pari a 231'563/QALYs guadagnato, non contenuto all'interno della soglia di costo-efficacia ritenuto accettabile (\$150'000).</p> <p>Bewersdorf, Jan Philipp, et al. "Cost-effectiveness of liposomal cytarabine-daunorubicin (CPX-351) compared to conventional cytarabine-daunorubicin chemotherapy in acute myeloid leukemia." <i>Blood</i> 138 (2021): 113.</p>	<p>Le valutazioni di costo-efficacia in altri sistemi sanitari non sono direttamente applicabili alla situazione italiana.</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente ridotto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato</li> <li><input type="radio"/> Aumentato</li> </ul>	<p>Non identificate prove di evidenza.</p>	

<input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	Non identificate prove di evidenza.	
<b>Fattibilità</b> E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	Non identificate prove di evidenza.	

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
<b>PROBLEMA</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so
<b>EFFETTI DESIDERABILI</b>	Irrilevante	Piccolo	<b>Moderata</b>	Grande		Varia	Non so
<b>EFFETTI INDESIDERABILI</b>	Grande	Moderata	Piccola	<b>Irrilevante</b>		Varia	Non so
<b>QUALITÀ DELLE PROVE</b>	molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso
<b>VALORI</b>	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	<b>Nessuna incertezza o variabilità importante</b>			

GIUDIZI							
<b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b>	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	<b>Favorisce l'intervento</b>	Varia	Non so
<b>RISORSE RICHIESTE</b>	<b>Costi elevati</b>	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Moderato risparmio	Elevato risparmio	Variabile	Non noto
<b>CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE RICHIESTE</b>	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
<b>COSTO-EFFICACIA</b>	Favorisce il confronto	<b>Probabilmente favorisce il confronto</b>	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
<b>EQUITÀ</b>	Ridotto	Probabilmente ridotto	<b>Probabilmente nessun impatto</b>	Probabilmente aumentato	Aumentato	Variabile	Non noto
<b>ACCETTABILITÀ</b>	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non so
<b>FATTIBILITÀ</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non so

## 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 ○	<b>Raccomandazione forte a favore dell'intervento</b> ●
--	---	---	--	--

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

In pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM secondaria (correlata a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia), considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel **raccomanda** il trattamento con CPX-351 rispetto alla chemioterapia con regime con 3+7

## Giustificazione

In considerazione della prognosi molto negativa nel sottogruppo dei pazienti  $\geq 60$  anni con LAM secondaria, l'aumento della sopravvivenza globale ottenuto con CPX-351 è stato ritenuto un criterio prioritario a favore dell'intervento rispetto all'aumento dei costi e al profilo di costo-efficacia possibilmente svantaggioso.

## Considerazioni relative al sottogruppo

## Considerazioni per l'implementazione

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca

# Profilo di evidenza

**Domanda:** CPX-351 rispetto a 3+7 per per adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM secondaria (correlata a terapia o con alterazioni correlate a mielodisplasia)

**Setting:** SSN

**Bibliografia:**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CPX-351	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

**Sopravvivenza globale (follow up: mediana 60 mesi; valutato con: probabilità di sopravvivenza a 5 anni)**

1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	153 partecipanti	156 partecipanti	HR 0.70 (0.55 a 0.91) [morte]	91 più per 1.000 (da 20 più a 169 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	8.0%		91 più per 1.000 (da 20 più a 169 più)		

**Sopravvivenza libera da evento (follow up: mediana 20.7 mesi; valutato con: assenza di eventi a 12 mesi)**

1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	153 partecipanti	156 partecipanti	HR 0.74 (0.58 a 0.96) [fallimento dell'induzione, ricaduta da CR/CRi, morte]	84 più per 1.000 (da 10 più a 166 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
							-	10.6%		84 più per 1.000 (da 10 più a 166 più)		

**Sopravvivenza libera da ricaduta**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CPX-351	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
1 <sup>3</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	57 partecipanti	40 partecipanti	<b>HR 0.65</b> (0.39 a 1.06) [recidiva]	<b>152 più per 1.000</b> (da 21 meno a 303 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
							-	38.9%		<b>152 più per 1.000</b> (da 21 meno a 303 più)		

Remissione Completa (valutato con: CR+CRI)

1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>d</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	73/153 (47.7%)	52/156 (33.3%)	<b>OR 1.77</b> (1.11 a 2.81)	<b>136 più per 1.000</b> (da 24 più a 251 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Trapianto allogenico (valutato con: proporzione pz avviati a trapianto allogenico)

1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>e</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	53/153 (34.6%)	39/156 (25.0%)	<b>OR 1.59</b> (0.97 a 2.60)	<b>96 più per 1.000</b> (da 6 meno a 214 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	------------------	------------

Eventi avversi seri - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Eventi avversi gravi - Infezioni (valutato con: Proporzioni di pz con infezioni grado 3-5 CTCAE)

1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	128/153 (83.7%)	130/151 (86.1%)	<b>OR 0.83</b> (0.44 a 1.54)	<b>24 meno per 1.000</b> (da 129 meno a 44 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---------------	---------

Eventi avversi gravi - Emorragie (valutato con: Proporzioni di pz con emorragia grado 3-5 CTCAE)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	CPX-351	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	18/153 (11.8%)	13/151 (8.6%)	<b>OR 1.41</b> (0.68 a 2.96)	<b>31 più per 1.000</b> (da 26 meno a 132 più)	 Bassa	IMPORTANTE

#### Qualità di vita

1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>f</sup>	nessuno	Non è stata effettuata una valutazione prospettica della qualità di vita basata su esiti riportati dai pazienti.  Tuttavia è stata eseguita una valutazione comparativa della qualità della sopravvivenza, misurando il tempo, corretto per la qualità, libero da sintomi di progressione di malattia e di effetti avversi (Q-TWiST): il vantaggio Q-TWiST nel gruppo CPX-351 era del 53.6% rispetto allo standard 3+7, maggiore della soglia di differenza clinicamente rilevante generalmente fissata al 15%.		 Bassa		CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	---	--	--	--	---------

#### Ospedalizzazione - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

#### Mortalità (precoce) (valutato con: Proporzione pz deceduti entro 30 giorni)

1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	9/153 (5.9%)	16/151 (10.6%)	<b>OR 0.53</b> (0.23 a 1.21)	<b>47 meno per 1.000</b> (da 79 meno a 19 più)	 Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	--------------------	---------	--------------	----------------	---------------------------------	---	--	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

a. Anche se è disponibile un singolo studio randomizzato rispondente ai criteri di inclusione del quesito, i risultati di uno studio retrospettivo osservazionale a singolo braccio relativo all'intervento (Chiche, Blood Adv 2021;5(1):176-184) sono consistenti con l'effetto osservato nello studio randomizzato: OS mediana di 16.1 (range 13.1 - 16.7, n=103)

b. Un singolo studio con numerosità media e intervalli di confidenza vicini o che includono la soglia di non superiorità.

c. Disponibile un singolo studio: inconsistenza non valutabile

d. Anche se è disponibile un singolo studio randomizzato rispondente ai criteri di inclusione del quesito, i risultati di uno studio retrospettivo osservazionale a singolo braccio relativo all'intervento (Chiche, Blood Adv 2021;5(1):176-184) sono consistenti con l'effetto osservato nello studio randomizzato: CR/CRi 57% (n=103)

e. Anche se è disponibile un singolo studio randomizzato rispondente ai criteri di inclusione del quesito, i risultati di uno studio retrospettivo osservazionale a singolo braccio relativo all'intervento (Chiche, Blood Adv 2021;5(1):176-184) sono consistenti con l'effetto osservato nello studio randomizzato: pz avviati a trapianto 36/103 (35%)

f. Non è riportato un intervallo di confidenza per la misura del Q-TWiST

## References

1. JE, Lancet, GL, Uy, LF, Newell, TL, Lin, EK, Ritchie, RK, Stuart, SA, Strickland, D, Hogge, SR, Solomon, DL, Bixby, JE, Kolitz, GJ, Schiller, MJ, Wieduwilt, DH, Ryan, S, Faderl, JE, Cortes. CPX-351 versus 3+7 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with . The Lancet. Haematology; 2021.
2. JE, Lancet, GL, Uy, JE, Cortes, LF, Newell, TL, Lin, EK, Ritchie, RK, Stuart, SA, Strickland, D, Hogge, SR, Solomon, RM, Stone, DL, Bixby, JE, Kolitz, GJ, Schiller, MJ, Wieduwilt, DH, Ryan, A, Hoering, K, Banerjee, M, Chiarella, AC, Louie, BC, Medeiros. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical ; 2018.
3. TL, Lin, DA, Rizzieri, DH, Ryan, GJ, Schiller, JE, Kolitz, GL, Uy, DE, Hogge, SR, Solomon, MJ, Wieduwilt, RJ, Ryan, S, Faderl, JE, Cortes, JE, Lancet, JE, Lancet, GL, Uy, JE, Cortes, LF, Newell, TL, Lin, EK, Ritchie, RK, Stuart, SA, Strickland, D, Hogge, SR, Solomon, RM, Stone, DL, Bixby, JE, Kolitz, GJ, Schiller, MJ, Wieduwilt, DH, Ryan, A, Hoering, K, Banerjee, M, Chiarella, AC, Louie, BC, Medeiros. Older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML who achieved remission . Blood advances; 2021.
4. JE, Cortes, TL, Lin, GL, Uy, RJ, Ryan, S, Faderl, JE, Lancet, TL, Lin, DA, Rizzieri, DH, Ryan, GJ, Schiller, JE, Kolitz, GL, Uy, DE, Hogge, SR, Solomon, MJ, Wieduwilt, RJ, Ryan, S, Faderl, JE, Cortes, JE, Lancet, JE, Lancet, GL, Uy, JE, Cortes, LF, Newell, TL, Lin, EK, Ritchie, RK, Stuart, SA, Strickland, D, Hogge, SR, Solomon, RM, Stone, DL, Bixby, JE, Kolitz, GJ, Schiller, MJ, Wieduwilt, DH, Ryan, A, Hoering, K, Banerjee, M, Chiarella, AC, Louie, BC, Medeiros. Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity (Q-TWiST) analysis of . Journal of hematology & oncology; 2021.

## QUESITO 6

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazione di FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia di induzione con 3+7 il trattamento con Midostaurina?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti $\geq 60$ anni con nuova diagnosi di LAM de novo, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva
<b>INTERVENTO:</b>	chemioterapia di induzione con schema 3+7 associata a Midostaurina
<b>CONFRONTO:</b>	chemioterapia di induzione con schema 3+7
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da eventi (progressione, fallimento del trattamento, morte); remissione completa; eventi avversi seri; infezioni; emorragie; recidiva; ospedalizzazione; qualità di vita
<b>SETTING:</b>	ospedaliero
<b>PROSPETTIVA:</b>	popolazione
<b>BACKGROUND:</b>	Le duplicazioni interne in tandem (ITD) del gene FLT3 si verificano in una percentuale compresa tra il 20% e il 30% dei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LAM), con una prevalenza decrescente in pazienti più anziani. La mutazione FLT3-ITD comporta l'attivazione costitutiva del recettore tirosin-chinasico con conseguente disregolazione della proliferazione cellulare. La mutazione FLT3-ITD conferisce una prognosi sfavorevole in quanto si associa a minor percentuale di risposta ma soprattutto ad un maggior rischio di recidiva, con conseguente riduzione della sopravvivenza globale: in particolare, l'effetto prognostico maggiormente negativo è individuato nei casi con un alto rapporto allelico tra il la variante mutata e wild-type ( $>0.5$ ) e l'inserimento nei siti del dominio tirosin-chinasico (TKD). La midostaurina, un inibitore tirosin-chinasico ad ampio spettro attivo anche su FLT3, è stato approvato da parte dell'EMA (European Medicine Agency) in combinazione con la chemioterapia intensiva e come terapia di mantenimento per pazienti adulti con LAM con mutazione di FLT3.
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<b>La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante</b> <b>Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse:</b> nessuno

## VALUTAZIONE

### Problema

Il problema rappresenta una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no	La sopravvivenza dei pazienti $\geq 60$ anni con LAM sottoposti a terapia antileucemica intensiva non è soddisfacente con i regimi di induzione standard, con percentuali di guarigione a lungo termine inferiori	

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>al 20%. L'outcome è ancora peggiore se si considerano i dati dei pazienti con LAM e mutazione FLT3, con percentuali di sopravvivenza globale a lungo termine inferiori al 10%.</p> <p>Lo studio RATIFY, che ha portato alla registrazione della midostaurina, ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da eventi per l'associazione di midostaurina con chemioterapia intensiva seguita da terapia di mantenimento rispetto allo standard 3+7. Tuttavia la popolazione dello studio RATIFY comprendeva solo giovani adulti con età tra 18 e 59 anni, mentre l'approvazione di midostaurina non ha limite di età superiore. Vi è incertezza pertanto sull'uso della midostaurina nei pazienti adulti con LAM con mutazione di FLT3 con età <math>\geq</math> 60 anni.</p> <p><i>RF, Schlenk, K, Döhner, M, Kneba, et al. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly. Haematologica; 2009.</i></p>	
--	---	--

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Non sono disponibili RCT o studi prospettici che abbiano confrontato l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia standard nei nei pazienti adulti con LAM con mutazione di FLT3 con età <math>\geq</math> 60 anni. Sono disponibili i risultati di 2 studi retrospettivi di confronto con controllo storico.</p> <p>Per quanto riguarda la sopravvivenza globale non sono disponibili stime dell'effetto con intervalli di confidenza. La EFS è risultata migliore nel gruppo con midostaurina in uno studio retrospettivo (HR 0.42, 95%CI: 0.29 – 0.61). In uno studio retrospettivo, la percentuale di remissione completa è risultata superiore nel gruppo con midostaurina (79.4% vs 57.1%; OR 2.89, 95%CI: 1.01 – 8.22).</p> <p>I risultati di uno studio prospettico di fase 2 relativo a 440 pazienti (18-60 anni, n =312; 61-70 anni, n 128) sono stati confrontati con una coorte storica di 415 pazienti trattati in 5 precedenti trials AMLSG e con il braccio placebo dello studio RATIFY (18-59 anni). In analisi multivariata l'EFS e' risultata significativamente a favore dei pazienti trattati con Midostaurina rispetto al gruppo di controllo dei trials AMLSG (HR 0.55; P&lt;0.001) sia nei pazienti giovani (HR 0.59; P&lt;0.001) sia nei pazienti <math>\geq</math>60 anni (HR 0.42; P&lt;0.001). In analisi multivariata l'OS e' risultata a favore dei pazienti trattati con Midostaurina sia rispetto al gruppo di controllo dei trials AMLSG (HR 0.57; P&lt;0.001) sia rispetto al gruppo di controllo dello studio RATIFY (HR 0.71; p=0.005).</p> <p>Sono stati anche considerati i dati di uno studio randomizzato con popolazione di età diversa (18 – 59 anni) da quella della popolazione oggetto del quesito, nel quale risultava significativamente migliorata nel gruppo con midostaurina la sopravvivenza globale e la EFS.</p> <p>Per dettagli vedi SOF corrispondente.</p>	

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p>Non sono disponibili RCT o studi prospettici che abbiano confrontato l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia standard nei pazienti adulti con LAM con mutazione di FLT3 con età <math>\geq 60</math> anni. Sono disponibili i risultati di 2 studi retrospettivi di confronto con controllo storico: l'incidenza di neutropenia febbrile non risultava significativamente differente nei due gruppi. Sono stati anche considerati i dati di uno studio randomizzato con popolazione di età diversa (18 – 59 anni) da quella della popolazione oggetto del quesito: l'incidenza di eventi avversi gravi di tipo infettivo non risultava significativamente differente nei due gruppi.</p> <p>Per dettagli vedi SOF corrispondente.</p>	
---	--	--

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>● Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>È presente uno studio randomizzato rispondente al quesito la cui popolazione ha un'età diversa da quella oggetto del quesito: le evidenze ottenute da questo studio non possono essere generalizzate alla popolazione oggetto del quesito se non abbassando la certezza sulla stima dell'effetto; sono presenti tuttavia 2 studi osservazionali che non hanno particolari limitazioni metodologiche.</p>	

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Sono disponibili 3 studi che hanno fornito prove su come i pazienti valutano gli esiti.</p> <p>Nel primo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di diversi esiti in 125 partecipanti con LAM nel Regno Unito, la cui età variava da 18 a 87 (media 50 anni), con i seguenti risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione (mediana, IQR), 0,70, da 0,50 a 0,90</li> <li>- Recidiva (mediana, IQR), 0,10, da -0,10 a 0,50</li> <li>- Stato funzionale (funzionalmente curato) (mediana, IQR), 0,80, 0,70 a 0,90</li> <li>- Non ci sono state differenze statistiche tra uomini e donne</li> </ul>	

	<p>Nel secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute del fallimento del trattamento/ recidiva/malattia refrattaria in 210 partecipanti, di cui il 24,3% aveva 55 anni o più. La mediana (IQR) era 0,50 (da 0,45 a 0,57)</p> <p>Nel terzo studio, i ricercatori hanno valutato l'utilità di diversi stati di salute in 300 partecipanti che non avevano necessariamente una LAM e la cui età media era di 44 anni. I risultati hanno mostrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione completa, 0,88</li> <li>- Ricaduta, 0,36</li> <li>- Infezione grave, -0,22 (dalla remissione completa)</li> <li>- Emocromo anormalmente basso, -0,10 (dalla remissione completa)</li> </ul> <p>Gli stati di salute e le utilità vanno da 0 a 1, dove 0 rappresenta la morte e 1 la salute ottimale.</p>	
--	---	--

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>		

## Risorse richieste

Quanti sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Costi elevati</li> <li>○ Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Moderato risparmio</li> <li>○ Elevato risparmio</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Costo per trattamento con Midostaurina 50 mg x 2/die nei giorni 8-21 dei cicli di induzione (1 ciclo) e consolidamento (3 cicli): 24'092 euro.</p> <p>Costo per trattamento con Midostaurina 50 mg x 2/die nei giorni 8-21 dei cicli di induzione (1 ciclo) e consolidamento (3 cicli) e nei giorni 1-28 per 12 cicli di mantenimento: 144'554 euro.</p> <p>Fonte: <a href="https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h">https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h</a> (prezzi ex-factory)</p>	<p>Il trattamento di mantenimento con midostaurina non è rimborsato nel contesto SSN</p>
--	---	--

### Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual'è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto basso</li> <li>○ Basso</li> <li>○ Moderato</li> <li>○ Alto</li> <li>● Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non disponibili studi.</p>	

### Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non sono disponibili studi di costo-efficacia per pazienti ≥ 60 anni e/o nel contesto sanitario italiano	
---	--	--

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente ridotto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato</li> <li><input type="radio"/> Aumentato</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	

<input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
--	--	--

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

In pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazioni di FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel **suggerisce** l'associazione di midostaurina alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento)

### Giustificazione

Pur valutando la qualità delle evidenze molto bassa, il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati permettono di suggerire l'aggiunta di midostaurina nei pazienti  $\geq 60$  anni rispetto al trattamento standard

### Considerazioni relative al sottogruppo

Terapia di mantenimento post-consolidamento: nessuna differenza con comparatore, per cui raccomandazione condizionata di non differenza

### Considerazioni per l'implementazione

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca

Studi di qualità elevata che valutino l'aggiunta di midostaurina alla chemioterapia standard nei pazienti  $\geq 60$  anni

**Domanda:** Midostaurina in associazione a 3+7 rispetto a 3+7 per adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, con mutazione FLT3, candidabili a chemioterapia intensiva

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Midostaurina in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

**Sopravvivenza globale (Schlenk 2019) (valutato con: probabilità di sopravvivenza a 24 mesi)**

1 <sup>1,2</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	86 partecipanti	72 partecipanti	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
							45.6%	12.6%				

**Sopravvivenza globale (Berger 2019) (follow up: mediana 18 mesi; valutato con: probabilità di sopravvivenza a 12 mesi)**

1 <sup>3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	34 partecipanti	35 partecipanti	HR 0.82 (-- a --) [morte]  (log-rank test: p = 0.085)	65 più per 1.000 (da -- a --)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
							58.5%	52.2%		65 più per 1.000 (da -- a --)		

**Sopravvivenza globale (Dohner 2022) (follow up: mediano 40-76 mesi; valutato con: Probabilità di sopravvivenza a 24 mesi)**

1 <sup>5</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	nessuno	128 partecipanti	63 partecipanti	HR 0.47 (0.33 a 0.67) [morte]  (multivariate analysis): p < 0.001)	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
							--	--				

**Sopravvivenza globale (pz < 60 anni) (follow up: mediana 59 mesi; valutato con: Probabilità di sopravvivenza a 48 mesi)**

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Midostaurina in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
14	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>a</sup>	serio <sup>f</sup>	nessuno	355 partecipanti	354 partecipanti	HR 0.78 (0.63 a 0.96) [morte]	87 più per 1.000 (da 15 più a 156 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
							51.4%	44.3%		87 più per 1.000 (da 15 più a 156 più)		

Sopravvivenza libera da eventi (Schlenk 2019) (valutato con: assenza di eventi a 24 mesi)

11	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	86 partecipanti	62 partecipanti	HR 0.42 (0.29 a 0.61) [refrattarietà, ricaduta, morte]	255 più per 1.000 (da 126 più a 391 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
							34.4%	6.8%		255 più per 1.000 (da 126 più a 391 più)		

Sopravvivenza libera da eventi (Dohner 2022) (follow up: mediano 40-76 mesi; valutato con: assenza di eventi a 24 mesi)

15	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	nessuno	128 partecipanti	63 partecipanti	HR 0.55 (0.47 a 0.65) [morte]	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
									(multivariate analysis): p < 0.001)			

Sopravvivenza libera da eventi (pz < 60 anni) (follow up: mediana 59 mesi; valutato con: assenza di eventi a 48 mesi)

14	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>f</sup>	nessuno	355 partecipanti	354 partecipanti	HR 0.78 (0.66 a 0.93) [fallimento del	86 più per 1.000 (da 24 più a 146 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---	---	---------------	---------

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Midostaurina in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
							28.2%	20.6%	trattamento, ricaduta, morte]	<b>86 più per 1.000</b> (da 24 più a 146 più)		

Sopravvivenza libera da malattia (Berger 2019) (follow up: mediana 18 mesi; valutato con: assenza di ricaduta o morte a 12 mesi)

1 <sup>3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	27 partecipanti	20 partecipanti	HR 0.46 (-- a --) [ricaduta, morte]	279 più per 1.000 (da -- a --)	⊕○○○○ Molto bassa	CRITICO
							-	25.0%				

Sopravvivenza libera da malattia (pz < 60 anni) (follow up: mediana 59 mesi; valutato con: assenza di ricaduta o morte a 48 mesi)

1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	molto serio <sup>dh</sup>	nessuno	212 partecipanti	191 partecipanti	HR 0.58 (-- a --) [ricaduta, morte]	194 più per 1.000 (da -- a --)	⊕○○○○ Molto bassa	CRITICO
							-	34.2%				

Remissione completa (Dohner 2022) (valutato con: CR+CRi)

1 <sup>5</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	nessuno	93/128 (72.4%)	34/63 (54.0%)	OR 2.27 (1.21 a 4.24) [morte]  (complete response): p = 0.01)	187 più per 1.000 (da 42 più a 332 più)	⊕○○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	---------	----------------	---------------	--	--	----------------------	---------

Remissione completa (Berger 2019) (valutato con: CR+CRi)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Midostaurina in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		
1 <sup>3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>e</sup>	serio <sup>i</sup>	nessuno	27/34 (79.4%)	20/35 (57.1%)	<b>OR 2.89</b> (1.01 a 8.22)	<b>223 più per 1.000</b> (da 2 più a 345 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

Remissione completa (pz < 60 anni) (valutato con: CR+CRi)

1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	serio <sup>i</sup>	nessuno	212/360 (58.9%)	191/357 (53.5%)	<b>OR 1.24</b> (0.93 a 1.67)	<b>53 più per 1.000</b> (da 18 meno a 123 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	---------------	---------

Eventi avversi seri (Berger 2019) - neutropenia febbrile (valutato con: proporzione cicli intensivi con neutropenia febbrile)

1 <sup>3</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante <sup>e</sup>	serio <sup>i</sup>	nessuno	48/77 (62.3%)	37/61 (60.7%)	<b>OR 1.07</b> (0.54 a 2.13)	<b>16 più per 1.000</b> (da 152 meno a 160 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	--------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Eventi avversi seri (pz < 60 anni) - Neutropenia febbrile (valutato con: Proporzioni di pz con NF)

1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>a</sup>	serio <sup>i</sup>	nessuno	290/355 (81.7%)	292/354 (82.5%)	<b>OR 0.95</b> (0.65 a 1.39)	<b>8 meno per 1.000</b> (da 71 meno a 43 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Eventi avversi seri (pz < 60 anni) - Infezioni (valutato con: Proporzioni di pz con infezioni gravi)

1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	molto serio <sup>a</sup>	serio <sup>i</sup>	nessuno	186/355 (52.4%)	178/354 (50.3%)	<b>OR 1.09</b> (0.81 a 1.46)	<b>22 più per 1.000</b> (da 53 meno a 93 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---------------------	---------

Eventi avversi seri (pz ≥ 60 anni) - globali, di tipo infettivo, emorragie - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Midostaurina in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Qualità di vita - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Ospedalizzazioni - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

- Confronto indiretto con controllo storico (possibile eterogeneità prognostica per epoca diversa di trattamento, distorsione nella misurazione degli outcomes)
- Un singolo studio per il braccio dell'intervento
- 50% dei pazienti  $\geq$  60 anni
- Studio con bassa numerosità, intervallo di confidenza di HR non riportato (riportato valore di  $p=0.085$ )
- Sono stati arruolati pazienti con età compresa tra 18 e 59 anni
- Un singolo studio con intervallo di confidenza vicino alla soglia di non superiorità
- Studio con bassa numerosità, intervallo di confidenza di HR non riportato (riportato valore di  $p=0.09$ )
- Un singolo studio senza intervallo di confidenza misurabile
- Studio con bassa numerosità

## References

- RF, Schlenk, D, Weber, W, Fiedler, HR, Salih, G, Wulf, H, Salwender, T, Schroeder, T, Kindler, M, Lübbert, D, Wolf, J, Westermann, D, Kraemer, KS, Götz, HA, Horst, J, Krauter, M, Girschikofsky, M, Ringhoffer, T, Südhoff, G, Held, HG, Derigs, R, Schroers, R, Greil, M, Gießhammer, E, Lange, A, Burchardt, U, Martens, B, Hertenstein, L, Marretta, M, Heuser, F, Thol, VI, Gaidzik, W, Herr, J, Krzykalla, A, Benner, K, Döhner, A, Ganser, P, Paschka, H, Döhner, Group, German-Austrian,AML,Study. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in . Blood; 2019.
- RF, Schlenk, K, Döhner, M, Kneba, K, Götz, F, Hartmann, F, DelValle, H, Kirchen, E, Koller, JT, Fischer, L, Bullinger, M, Habdank, D, Späth, S, Groner, B, Krebs, S, Kayser, A, Corbacioglu, A, Anhalt, A, Benner, S, Fröhling, H, Döhner, (AMLSG), German-Austrian,AML,Study,Group. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly . Haematologica; 2009.

- 3.T. Berger, U, Rozovski, Y, Moshe, S, Yaari, A, Frisch, I, HellAMn, A, Apel, A, Aviram, M, Koren-Michowitz, M, Yeshurun, R, Ram, P, Raanani, Y, Ofra, O, Wolach. Midostaurin in combination with intensive chemotherapy is safe and associated with . Annals of hematology; 2019.
- 4.RM, Stone, SJ, Mandrekar, BL, Sanford, K, Laumann, S, Geyer, CD, Bloomfield, C, Thiede, TW, Prior, K, Döhner, G, Marcucci, F, Lo-Coco, RB, Klisovic, A, Wei, J, Sierra, MA, Sanz, JM, Brandwein, T, de,Witte, D, Niederwieser, FR, Appelbaum, BC, Medeiros, MS, TalLAMn, J, Krauter, RF, Schlenk, A, Ganser, H, Serve, G, Ehringer, S, Amadori, RA, Larson, H, Döhner. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation.. The New England journal of medicine; 2017.
5. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Wulf GG, Salih HR, Lübbert M, Kühn M, Schroeder T, Salwender H, Götze KS, Westermann J, Fransecky L, Mayer K, Hertenstein B, Ringhoffer M, Tischler HJ, Machherndl-Spandl S, Schrade A, Paschka P, Gaidzik VI, Theis F, Thol FR, Heuser M, Schlenk RF, Bullinger L, Saadati M, Benner A, Larson RA, Stone RM, Döhner K, Ganser A. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older Patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. Blood Adv. 2022 Apr 29;bloodadvances.2022007223.

## QUESITO 7

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

**Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM de novo, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia di induzione con 3+7 il trattamento con Gemtuzumab ozogamicin?**

<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM de novo, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva
<b>INTERVENTO:</b>	chemioterapia di induzione con schema 3+7 associata a Gemtuzumab-ozogamicin
<b>CONFRONTO:</b>	chemioterapia di induzione con schema 3+7
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da eventi (progressione, fallimento del trattamento, morte); remissione completa; eventi avversi seri; infezioni; emorragie; recidiva; ospedalizzazione; qualità di vita
<b>SETTING:</b>	ospedaliero
<b>PROSPETTIVA:</b>	popolazione
<b>BACKGROUND:</b>	Gemtuzumab ozogamicin è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD33 coniugato con un potente antibiotico antitumorale (calicheamicina); CD33, il bersaglio di GO, è un antigene espresso sulla superficie di più del 90% dei blasti di LAM; il legame di GO al bersaglio è seguito dall'internalizzazione del farmaco con rilascio intracellulare della tossina che conduce a morte cellulare. Studi iniziali con GO in monoterapia (alla dose di 9 mg/mq x 2 somministrazioni) in pazienti adulti anziani con LAM in prima recidiva, hanno evidenziato un'efficacia clinica gravata tuttavia da una significativa tossicità ematologica (trombocitopenia). In studi successivi GO è stato sperimentato anche in associazione a chemioterapia utilizzando una riduzione del dosaggio con frazionamento, nel tentativo di preservarne l'efficacia limitandone la tossicità.
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<b>La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante</b> <b>Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno</b>

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b>		
Il problema rappresenta una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia	La sopravvivenza dei pazienti ≥ 60 anni con LAM sottoposti a terapia antileucemica intensiva non è soddisfacente con i regimi di induzione standard, con percentuali di guarigione a lungo termine inferiori al 20%. Gemtuzumab ozogamicina (GO) è un farmaco che ha dimostrato efficacia in monoterapia in pazienti con LAM recidivata e l'utilizzo in associazione alla chemioterapia intensiva potrebbe migliorare l'outcome di questi pazienti.	

<input type="radio"/> Non so		
<b>Effetti desiderabili</b> Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>In un RCT l'associazione di GO al regime di induzione 3+7 ha determinato un miglioramento significativo di EFS (mediana di 17.3 mesi, nel braccio GO e 9.5 mesi nel braccio di controllo; HR 0.56, 95%CI: 0.42 - 0.76; p&lt;0.001) e RFS; si osservava un miglioramento non statisticamente significativo di OS (mediana 27.5 mesi nel braccio GO e 21.8 mesi nel braccio di controllo; HR 0.81, 95%CI: 0.60 - 1.09; p=0.16).</p> <p>In un'analisi per sottogruppi è stato osservato che il beneficio dell'aggiunta di Gemtuzumab in termini di EFS è limitato al sottogruppo con citogenetica favorevole e intermedia (HR 0.46, 95%CI 0.31 - 0.68), mentre è assente per la citogenetica sfavorevole (HR 1.11, 95%CI: 0.63 - 1.95). Anche considerando il rischio basato su ELN 2017, si osserva un vantaggio di EFS significativo per i sottogruppi favorevole (HR 0.37, 95%CI: 0.17 - 0.85) e intermedio (HR 0.52, 95%CI 0.33 - 0.83) ma non per il sottogruppo a rischio avverso (HR 0.72, 95%CI: 0.43 - 1.20).</p> <p>Per dettagli vedi SOF corrispondente.</p>	
<b>Effetti indesiderabili</b> Quanto sono sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p>In un RCT l'associazione di GO al regime di induzione 3+7 ha determinato una maggiore incidenza di trombocitopenia e di emorragie gravi (OR 2.83, 95%CI: 1.42 – 5.66).</p> <p>Non sono emerse differenze significative relativamente a eventi avversi seri, infezioni gravi, mortalità in induzione.</p>	<p>Dopo la prima approvazione nel 2000, GO ha ricevuto un warning da parte delle agenzie regolatorie per una possibile aumentata incidenza di malattia veno-occlusiva del fegato (Veno-Occlusive Disease – VOD). In uno studio retrospettivo su 62 pazienti, l'aumento del rischio di VOD dopo esposizione a GO (n=14) era quantificato con OR pari a 21.6 (95%CI: 4.2-112.2).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, et al. Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2003 Sep 1;102(5):1578-82.</li> </ul> <p>Tuttavia, in una recente analisi retrospettiva su 137 pazienti trattati con GO tra il 2008 e il 2011 e confrontati con 548 controlli abbinati per età e malattia, l'esposizione a GO non risultava significativamente associata a sviluppo di VOD nel post-trapianto (OR 1.10; 95%CI, 0.43 - 2.81; p = 0.85).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ho VT, Martin AS, Pérez WS, et al. Prior Gemtuzumab Ozogamicin Exposure in Adults with Acute Myeloid Leukemia Does Not Increase Hepatic Veno-Occlusive Disease Risk after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 May;26(5):884-892.</li> </ul>

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>● Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>La qualità dell'evidenza è risultata alta per alcuni esiti critici e moderata per altri in considerazione di serie limitazioni per imprecisione (disponibile 1 solo RCT di medie dimensioni in cui gli intervalli di confidenza erano vicini o includevano la soglia di significatività).</p>	

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Sono disponibili 3 studi che hanno fornito prove su come i pazienti valutano gli esiti.</p> <p>Nel primo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute di diversi esiti in 125 partecipanti con LAM nel Regno Unito, la cui età variava da 18 a 87 (media 50 anni), con i seguenti risultati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione (mediana, IQR), 0,70, da 0,50 a 0,90</li> <li>- Ricidiva (mediana, IQR), 0,10, da -0,10 a 0,50</li> <li>- Stato funzionale (funzionalmente curato) (mediana, IQR), 0,80, 0,70 a 0,90</li> <li>- Non ci sono state differenze statistiche tra uomini e donne</li> </ul> <p>Nel secondo studio, i ricercatori hanno valutato lo stato di salute del fallimento del trattamento/ricidiva/malattia refrattaria in 210 partecipanti, di cui il 24,3% aveva 55 anni o più. La mediana (IQR) era 0,50 (da 0,45 a 0,57)</p> <p>Nel terzo studio, i ricercatori hanno valutato l'utilità di diversi stati di salute in 300 partecipanti che non avevano necessariamente una LAM e la cui età media era di 44 anni. I risultati hanno mostrato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissione completa, 0,88</li> <li>- Ricaduta, 0,36</li> <li>- Infezione grave, -0,22 (dalla remissione completa)</li> <li>- Emocromo anormalmente basso, -0,10 (dalla remissione completa)</li> </ul> <p>Gli stati di salute e le utilità vanno da 0 a 1, dove 0 rappresenta la morte e 1 la salute ottimale.</p>	

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li><li><input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto</li><li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li><li><input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento</li><li><input type="radio"/> Varia</li><li><input type="radio"/> Non so</li></ul>	Il bilancio degli effetti è generalmente a favore dell'intervento; tuttavia non favorisce nè l'intervento nè il confronto per il sottogruppo a rischio avverso (secondo classificazione citogenetica o ELN 2017)	

## Risorse richieste

Quanti sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><li><input checked="" type="radio"/> Costi elevati</li><li><input type="radio"/> Costi moderati</li><li><input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li><li><input type="radio"/> Moderato risparmio</li><li><input type="radio"/> Elevato risparmio</li><li><input type="radio"/> Variabile</li><li><input type="radio"/> Non noto</li></ul>	Costo per trattamento (paziente con SC > 1.67 mq) con Gemtuzumab-ozogamicina 3 mg/mq (massimo 5 mg) per induzione (3 dosi) e consolidamento (2 dosi): 42'500 euro.  Fonte: <a href="https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h">https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h</a> (prezzi ex-factory)	

## Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual'è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto basso</li> <li><input type="radio"/> Basso</li> <li><input type="radio"/> Moderato</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non disponibili studi.</p>	
---	-------------------------------	--

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Sono disponibili 3 studi di costo-efficacia nei contesti sanitari di UK, Spagna e Portogallo. In tutti i casi tra gli autori dello studio era presente un dipendente Pfizer (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio). In tutti gli studi GO risultava costo-efficace in quanto, pur comportando maggiori costi, si otteneva un guadagno di QALYs e il rapporto incrementale di costo efficacia era contenuto all'interno della soglia di costo-efficacia (ICUR dello studio spagnolo 24203 euro – costo per mg 1382 euro).</p> <p>Russell-Smith TA, Brockbank J, Mamolo C, Knight C. Cost Effectiveness of Gemtuzumab Ozogamicin in the First-Line Treatment of Acute Myeloid Leukaemia in the UK. <i>Pharmacoecon Open</i>. 2021 Dec;5(4):677-691.</p> <p>Mareque M, Montesinos P, Font P, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin for First-Line Treatment of Patients with Cd-33 Positive Acute Myeloid Leukaemia in Spain. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i>. 2021 Apr 22;13:263-277.</p> <p>Paquete., et al. PCN264 Cost-Effectiveness Analysis of Gemtuzumab Ozogamicin in Combination with Daunorubicin and Cytarabine for the Treatment of Acute Myeloid Leukaemia in Portugal. <i>Value in Health</i>, 2020, 23: S469-S470.</p>	<p>Le valutazioni di costo-efficacia in altri sistemi sanitari non sono direttamente applicabili alla situazione italiana.</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente ridotto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> </ul>	<p>Non identificate prove di evidenza.</p>	

<input type="radio"/> Probabilmente aumentato <input type="radio"/> Aumentato <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto		
---	--	--

### Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	Non identificate prove di evidenza.	

### Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non noto	Non identificate prove di evidenza.	

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	<b>Moderata</b>	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	<b>Piccola</b>	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	<b>Moderata</b>	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	<b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b>	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	<b>Favorisce l'intervento</b>	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	<b>Costi elevati</b>	Costi moderati	Costi e risparmi trascurabili	Moderato risparmio	Elevato risparmio	Variabile	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE RICHIESTE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	<b>Probabilmente favorisce l'intervento</b>	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	<b>Probabilmente nessun impatto</b>	Probabilmente aumentato	Aumentato	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non so

## 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 ○	<b>Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●</b>
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, a rischio favorevole o intermedio in base a classificazione citogenetica o ELN 2017, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel **raccomanda** l'associazione di Gemtuzumab Ozogamicina alla chemioterapia di induzione con 3+7 (induzione e consolidamento)

## Giustificazione

Poiché il vantaggio di EFS è assente nel sottogruppo a rischio avverso (secondo classificazione citogenetica o ELN 2017), il panel ha deciso di non raccomandare l'intervento per i pazienti che presentano queste caratteristiche di rischio

## Considerazioni relative al sottogruppo

In pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM de novo, a rischio avverso in base a classificazione citogenetica o ELN 2017, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, il panel raccomanda di non associare Gemtuzumab Ozogamicina alla chemioterapia di induzione con 3+7

## Considerazioni per l'implementazione

Il panel ha sottolineato che, poiché GO non aumenta la non-relapse mortality dopo trapianto allogenico, non dev'essere considerato un deterrente per l'indicazione a trapianto allogenico, nè giustifica una riduzione dell'intensità del condizionamento o una modifica della piattaforma del trapianto (ad. es. immunosoppressione). È tuttavia da ricordare che le indicazioni prescrittive raccomandano un intervallo di 2 mesi tra l'ultima dose di GO e il trapianto allogenico.

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca



**Domanda:** Gemtuzumab Ozogamicin in associazione a 3+7 rispetto a 3+7 per adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM de novo, candidabili a chemioterapia intensiva

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:** Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Haematologica. 2019 Jan;104(1):113-119.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Gemtuzumab Ozogamicin 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 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	139 partecipanti	139 partecipanti	<b>HR 0.69</b> (0.49 a 0.98) [morte]	<b>130 più per 1.000</b> (da 7 più a 234 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	41.9%		<b>130 più per 1.000</b> (da 7 più a 234 più)		

**Sopravvivenza libera da evento (follow up: mediana 20 mesi; valutato con: assenza di eventi a 24 mesi)**

1 <sup>e</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	nessuno	139 partecipanti	139 partecipanti	<b>HR 0.58</b> (0.43 a 0.78) [fallimento del trattamento, ricaduta, morte]	<b>188 più per 1.000</b> (da 81 più a 297 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	17.1%		<b>188 più per 1.000</b> (da 81 più a 297 più)		

**Sopravvivenza libera da ricaduta (follow up: mediana 20 mesi; valutato con: assenza di ricaduta a 24 mesi)**

1 <sup>f</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	nessuno	113 partecipanti	104 partecipanti	<b>HR 0.52</b> (0.36 a 0.75) [ricaduta]	<b>236 più per 1.000</b> (da 102 più a 359 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------	---------	------------------	------------------	---	--	--------------	---------

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Gemtuzumab Ozogamicin in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		
							-	22.7%		236 più per 1.000 (da 102 più a 359 più)		

Remissione completa (valutato con: CR+CRi)

1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	113/139 (81.3%)	104/139 (74.8%)	OR 1.46 (0.20 a 2.59)	64 più per 1.000 (da 375 meno a 137 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	------------------	---------

Eventi avversi seri (valutato con: Proporzione di pz con SAE)

1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	88/131 (67.2%)	76/137 (55.5%)	OR 1.64 (1.00 a 2.69)	117 più per 1.000 (da 0 meno a 215 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	---	------------------	---------

Eventi avversi gravi - Infezioni (valutato con: Proporzione pz con infezioni)

1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	102/131 (77.9%)	106/137 (77.4%)	OR 1.03 (0.58 a 1.82)	5 più per 1.000 (da 109 meno a 88 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	-----------------------	--	------------------	---------

Eventi avversi gravi - Emorragie (valutato con: Proporzione pz con emorragia grado ≥ 3)

1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	nessuno	30/131 (22.9%)	13/137 (9.5%)	OR 2.83 (1.42 a 5.66)	134 più per 1.000 (da 35 più a 278 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------	---------	----------------	---------------	-----------------------	---	--------------	------------

Qualità di vita - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Gemtuzumab Ozogamicin in associazione a 3+7	3+7	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Ospedalizzazione - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Mortalità (durante l'induzione) (valutato con: Proporzioe pz deceduti)

1	studi randomizzati	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	5/139 (3.6%)	9/139 (6.5%)	<b>OR 0.54</b> (0.18 a 1.58)	<b>29 meno per 1.000</b> (da 52 meno a 34 più)	 Moderata	CRITICO
---	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	---	---	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

a. Ad un aggiornamento del follow-up (mediana 47.6 mesi per braccio Gemtuzumab e 41 mesi per braccio di controllo), l'OS mediana era di 27.5 mesi (95%CI: 21.4 - 45.6 mesi) nel braccio Gemtuzumab e 21.8 mesi (95%CI: 15.5 - 27.4) nel braccio di controllo (HR 0.81, 95%CI: 0.60 - 1.09; p=0.16)

b. Anche se è disponibile un singolo studio randomizzato rispondente ai criteri di inclusione del quesito, un altro studio randomizzato con regime di induzione e schedula di Gemtuzumab lievemente diversi (Burnett JCO 2012) ha riportato risultati simili.

c. I criteri di inclusione dello studio e del quesito differiscono lievemente per il range di età: 50-70 anni nello studio e ≥60 anni per il quesito. Poichè in entrambi casi i pazienti sono selezionati per la fitness alla chemioterapia intensiva, tale differenza non è considerata un problema rilevante per l'indiretività.

d. Un singolo studio con numerosità media e intervalli di confidenza vicini o che includono la soglia di non superiorità.

e. Ad un aggiornamento del follow-up (mediana 47.6 mesi per braccio Gemtuzumab e 41 mesi per braccio di controllo), l'EFS mediana era di 17.3 mesi (95%CI: 13.4 - 30.0 mesi) nel braccio Gemtuzumab e 9.5 mesi (95%CI: 8.1 - 12.0) nel braccio di controllo (HR 0.56, 95%CI: 0.42 - 0.76; p<0.001)

f. Ad un aggiornamento del follow-up (mediana 47.6 mesi per braccio Gemtuzumab e 41 mesi per braccio di controllo), la RFS mediana era di 28.0 mesi (95%CI: 16.3 mesi - NV) nel braccio Gemtuzumab e 11.4 mesi (95%CI: 10.0 - 14.4) nel braccio di controllo (HR 0.53, 95%CI: 0.36 - 0.76; p<0.001)

## QUESITO 8

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

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

<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti ≥ 60 anni candidabili a terapia antileucemica meno intensiva
<b>INTERVENTO:</b>	Agenti ipometilanti (Azacitidina 75 mg/mq x 7gg ogni 28gg; Decitabina 20 mg/mq x 5gg ogni 28gg) + Venetoclax (dose target 400 mg)
<b>CONFRONTO:</b>	Agenti ipometilanti in monoterapia (Azacitidina 75 mg/mq x 7gg ogni 28gg; Decitabina 20 mg/mq x 5gg ogni 28gg)
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da eventi (progressione, fallimento del trattamento, morte); remissione completa; eventi avversi seri; infezioni; emorragie; recidiva; ospedalizzazione; qualità di vita
<b>SETTING:</b>	ospedaliero
<b>PROSPETTIVA:</b>	Popolazione
<b>BACKGROUND:</b>	Storicamente, la prognosi dei pazienti adulti ≥ 60 anni non candidabili a terapia antileucemica intensiva è scarsa, vi è la necessità di trattamenti più efficaci. Gli agenti ipometilanti in monoterapia hanno costituito un miglioramento rispetto alla chemioterapia meno intensiva, ma sono caratterizzati da una bassa percentuale di risposte e una sopravvivenza globale mediana comunque inferiore a 1 anno.
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse: nessuno

## VALUTAZIONE

<b>Problema</b>		
Il problema rappresenta una priorità?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Poiché l'età mediana di insorgenza della LAM è di 68 anni, una significativa quota di pazienti non è in grado di affrontare una terapia antileucemica intensiva in considerazione dell'età e delle comorbidità. Pertanto è molto importante identificare terapie antileucemiche efficaci che siano adatte a pazienti non candidabili a terapie antileucemiche intensive. Gli agenti ipometilanti sono stati associati a vari altri farmaci per migliorarne l'efficacia; l'inibitore di Bcl2 Venetoclax è stato approvato	Sono stati esclusi gli studi relativi a trattamenti e schedule non rimborsati in Italia dal SSN: pertanto per quanto riguarda l'associazione con Venetoclax non è stata considerata la schedula di Decitabina per 10 giorni.

	in Italia per il trattamento in combinazione con Azacitidina o Decitabina in adulti con LAM di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia intensiva.	Sono esclusi dalla presente raccomandazione i pazienti non eleggibili a terapia antileucemica non intensiva secondo i criteri SIE-SIES-GITMO
--	--	--

## Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p><u>Venetoclax-azacitidina</u>: un RCT ha mostrato significativa riduzione della mortalità (HR 0.66, 95%CI 0.52 – 0.85) e della sopravvivenza libera da evento (HR 0.63, 95%CI 0.50 – 0.80), maggior percentuale di remissione completa (CR+CRi: 66% vs 28%) rispetto ad azacitidina monoterapia.</p> <p><u>Venetoclax-decitabina</u>: il confronto indiretto tra 2 studi (braccio sperimentale di un RCT e studio di fase 1b) suggerisce una maggior sopravvivenza mediana (16.2 mesi vs 7.7 mesi) e maggior percentuale di remissione completa (74% vs 26%) rispetto a decitabina in monoterapia.</p>	nessuna

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	<p><u>Venetoclax-azacitidina</u>: un RCT ha mostrato un aumento significativo di eventi avversi seri di tipo infettivo (infezioni e neutropenie febbrili) rispetto ad azacitidina in monoterapia.</p> <p><u>Venetoclax-decitabina</u>: il confronto indiretto tra 2 studi (braccio sperimentale di un RCT e studio di fase 1b) suggerisce una maggior incidenza di eventi avversi seri di tipo infettivo (polmoniti, neutropenie febbrili) rispetto a decitabina in monoterapia.</p>	Il trattamento con agente ipometilante + Venetoclax generalmente richiede il ricovero per il primo ciclo di trattamento, per la gestione della sindrome da lisi tumorale, delle più frequenti e severe citopenie e complicanze infettive

## Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>È disponibile uno studio controllato randomizzato per confronto tra azacitidina monoterapia (+ placebo) e associazione con Venetoclax senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza</p>	
---	---	--

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li><input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>		<p>Pazienti molto anziani e/o con ridotta autonomia potrebbero valutare diversamente un vantaggio di sopravvivenza a fronte della necessità di ospedalizzazione e del maggior rischio di eventi infettivi gravi.</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Sebbene gravata da una maggiore tossicità, l'associazione tra ipometilanti e Venetoclax ha dimostrato di ridurre la mortalità in un setting caratterizzato da "unmet clinical need": pertanto si è ritenuto che nella gran parte dei casi gli effetti desiderabili siano superiori agli effetti indesiderabili, anche se esiste un sottogruppo di pazienti che potrebbe valutare diversamente il rapporto tra tossicità ed efficacia a discapito dell'intervento</p>	

## Risorse richieste

Quanti sono i costi richiesti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevati</li> <li>● Costi moderati</li> <li>○ Costi e risparmi trascurabili</li> <li>○ Moderato risparmio</li> <li>○ Elevato risparmio</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Non noto</li> </ul>	<p>Dose di Venetoclax 400 mg per 28 giorni: costo 6573.08 euro.</p> <p>Fonte: <a href="https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h">https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h</a> (prezzi ex-factory)</p> <p>Il costo reale è molto variabile e potrebbe essere notevolmente inferiore in considerazione della frequente necessità di riduzione e/o sospensione per tossicità ematologica e/o concomitante uso di inibitori moderati/forti di CYP3A4.</p> <p>Nello studio VIALE-A, il 72% dei pazienti del braccio Azacitidina-Venetoclax ha interrotto il trattamento tra un ciclo e l'altro per eventi avversi (vs 57% dei pazienti con Azacitidina in monoterapia); interruzioni della dose (inclusi ritardi e riduzione della durata di trattamento per permettere una ripresa ematologica dopo clearance della leucemia) sono avvenute nel 53% dei pazienti con azacitidina-Venetoclax e nel 28% del gruppo di controllo.</p> <p>DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629.</p> <p>Il trattamento con agente ipometilante + Venetoclax generalmente richiede il ricovero per il primo ciclo di trattamento, per la gestione della sindrome da lisi tumorale, delle più frequenti e severe citopenie e complicanze infettive.</p> <p>Tuttavia, in uno studio retrospettivo su 133 pazienti sottoposti a terapia con HMA – Venetoclax al di fuori di studi clinici, solo il 45% dei pazienti veniva ospedalizzato per l'avvio del trattamento, con una bassa incidenza di TLS in pazienti trattati ambulatorialmente (3/53, 5.7% vs 13/80, 16.3% in pazienti ospedalizzati).</p> <p>Apel A, Moshe Y, Ofran Y, et al. Venetoclax combinations induce high response rates in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients ineligible for intensive chemotherapy in routine practice. Am J Hematol. 2021;1 – 6.</p>	<p>Il trattamento con agente ipometilante + Venetoclax generalmente richiede il ricovero per il primo ciclo di trattamento, per la gestione della sindrome da lisi tumorale, delle più frequenti e severe citopenie e complicanze infettive</p>

### Certezza dell'evidenza sulle risorse richieste

Qual'è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto basso</li> <li>○ Basso</li> <li>○ Moderato</li> <li>○ Alto</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Non sono disponibili dati precisi sulle risorse utilizzate nella pratica clinica (i.e. dose media di Venetoclax, uso e costo dell'ospedalizzazione).</p>	
--	---	--

## Costo-efficacia

La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il comparatore</li> <li>○ Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li>○ Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>● Variabile</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Uno studio riferito al contesto farmaco-economico USA ha valutato la costo-efficacia di Azacitidina-Venetoclax rispetto alla monoterapia con Azacitidina. Nello studio USA il costo mensile di Venetoclax 400 mg/d era pari a 11'741.61\$ (10'537 euro). Nello studio attraverso un modello di sopravvivenza partizionato con dati di OS ed EFS derivati dallo studio VIALE-A veniva calcolato il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di Azacitidina-Venetoclax rispetto ad Azacitidina in monoterapia per adulti con LAM di nuova diagnosi non idonei a chemioterapia intensiva. Il trattamento con Azacitidina-Venetoclax risultava associato a un miglioramento di 0,61 anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) rispetto alla sola azacitidina, comportando maggiori costi sanitari (costo incrementale, \$ 159 595), risultando in un ICER di \$ 260 343 per QALY guadagnato. Considerando una soglia di willingness-to-pay di \$ 150 000 per QALY, si concludeva che sarebbe necessaria una significativa riduzione del prezzo di venetoclax (-60%) per ridurre l'ICER a un valore più accettabile.</p> <p>Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, Prebet T, Podoltsev N, Huntington SF. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2021 Feb 23;5(4):994-1002.</p>	<p>La valutazione di costo-efficacia riportata nello studio USA non è direttamente applicabile al contesto farmaco-economico italiano per il diverso costo del Venetoclax: infatti il prezzo ex-factory italiano (che non considera la scontistica obbligatoria confidenziale negoziata da AIFA) risulta già del 50% inferiore al prezzo riportato dallo studio USA. Inoltre lo studio USA non ha considerato le frequenti riduzioni di posologia per tossicità ematologica e/o concomitante uso di inibitori moderati/forti di CYP3A4, le quali potrebbero ridurre notevolmente il costo mensile di Venetoclax.</p>

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ridotto</li> <li>○ Probabilmente ridotto</li> </ul>	<p>Non identificate prove di evidenza.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato</li> <li><input type="radio"/> Aumentato</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>		
<b>Accettabilità</b> L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	
<b>Fattibilità</b> E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	Da valutare la necessità di ospedalizzazione per tutti i pazienti, che potrebbe limitare la fattibilità dell'intervento.

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
<b>PROBLEMA</b>	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	<b>Sì</b>		Varia	Non so
<b>EFFETTI DESIDERABILI</b>	Irrelevante	Piccolo	Moderata	<b>Grande</b>		Varia	Non so
<b>EFFETTI INDESIDERABILI</b>	Grande	<b>Moderata</b>	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
<b>QUALITÀ DELLE PROVE</b>	molto bassa	Bassa	Moderata	<b>Alta</b>			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	<b>Probabile importante incertezza o variabilità</b>	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	<b>Favorisce l'intervento</b>	Varia	Non so
RISORSE RICHIESTE	Costi elevati	<b>Costi moderati</b>	Costi e risparmi trascurabili	Moderato risparmio	Elevato risparmio	Variabile	Non noto
CERTEZZA DELL'EVIDENZA SULLE RISORSE RICHIESTE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
COSTO-EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	<b>Varia</b>	Non so
EQUITÀ	Ridotto	Probabilmente ridotto	<b>Probabilmente nessun impatto</b>	Probabilmente aumentato	Aumentato	Variabile	Non noto
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	<b>Probabilmente si</b>	Si		Varia	Non so

## 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 ○	<b>Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●</b>
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM candidabili a terapia antileucemica meno intensiva il panel raccomanda l'uso di agenti ipometilanti in combinazione con Venetoclax

## Giustificazione

Sebbene gravata da una maggiore tossicità, l'associazione tra ipometilanti e Venetoclax ha dimostrato di ridurre la mortalità in un setting caratterizzato da "unmet clinical need": pertanto si è ritenuto che nella gran parte dei casi gli effetti desiderabili siano superiori agli effetti indesiderabili

## Considerazioni relative al sottogruppo

Esiste un sottogruppo di pazienti maggiormente esposto al rischio di effetti avversi derivanti dall'associazione tra ipometilanti e Venetoclax che potrebbe valutare diversamente il rapporto tra tossicità ed efficacia e che pertanto potrebbe essere eleggibile solo a HMA in monoterapia

## Considerazioni per l'implementazione

Difficoltà per ospedalizzazione di tutti i pazienti eleggibili o per le maggiori complicanze derivanti dall'associazione tra ipometilanti e Venetoclax

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca



**Domanda:** Azacitidina in combinazione con Venetoclax rispetto a azacitidina in monoterapia per pazienti adulti ≥ 60 anni non candidabili a terapia antileucemica intensiva

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:** DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383:617-29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	azacitidina in combinazione con Venetoclax	azacitidina in monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		

**Sopravvivenza globale (follow up: mediana 20.5 mesi; valutato con: rischio di morte a 12 mesi)**

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	286 partecipanti	145 partecipanti	<b>HR 0.66</b> (0.52 a 0.85) [Sopravvivenza globale]	<b>144 meno per 1.000</b> (da 217 meno a 58 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	58.0%		<b>144 meno per 1.000</b> (da 217 meno a 58 meno)		

**Remissione completa (valutato con: CR+CRi)**

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	190/286 (66.4%)	41/145 (28.3%)	<b>RR 2.35</b> (1.79 a 3.08)	<b>382 più per 1.000</b> (da 223 più a 588 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

**Sopravvivenza libera da evento (follow up: mediana 20.5 mesi; valutato con: assenza di eventi a 12 mesi)**

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	286 partecipanti	145 partecipanti	<b>HR 0.63</b> (0.50 a 0.80) [evento (progressione, fallimento del trattamento, ricaduta, morte)]	<b>168 più per 1.000</b> (da 82 più a 247 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	30.5%		<b>168 più per 1.000</b> (da 82 più a 247 più)		

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	azacitidina in combinazione con Venetoclax	azacitidina in monoterapia	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC 95%)		

**Eventi avversi seri (valutato con: Proporzione di pz con SAE)**

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	235/283 (83.0%)	105/144 (72.9%)	<b>RR 1.14</b> (1.02 a 1.27)	<b>102 più per 1.000</b> (da 15 più a 197 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

**Eventi avversi gravi - Infezioni (valutato con: Proporzione pz con infezioni)**

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	180/283 (63.6%)	74/144 (51.4%)	<b>RR 1.24</b> (1.03 a 1.48)	<b>123 più per 1.000</b> (da 15 più a 247 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

**Eventi avversi seri - Neutropenia febbrile (valutato con: Proporzione pz con FN)**

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	84/283 (29.7%)	15/144 (10.4%)	<b>RR 2.85</b> (1.71 a 4.75)	<b>193 più per 1.000</b> (da 74 più a 391 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

**Eventi avversi seri - Emorragie - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

**Qualità di vita**

1							Non osservate differenze tra i 2 gruppi				-	CRITICO
---	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	---	---------

**Recidiva - non riportato**

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

**Ospedalizzazione - non riportato**

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	azacitidina in combinazione con Venetoclax	azacitidina in monoterapia	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

**Domanda:** Decitabina in combinazione con Venetoclax rispetto a decitabina in monoterapia per pazienti adulti  $\geq 60$  anni non candidabili a terapia antileucemica intensiva

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:** vedi riferimenti

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	decitabina in combinazione con Venetoclax	decitabina in monoterapia	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

Sopravvivenza globale (valutato con: mediana di sopravvivenza)

2 <sup>1,2,3</sup>	Studi non randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	16.2 mesi (31 partecipanti)	7.7 mesi (242 partecipanti)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	--------------------------------	--------------------------------	---------------	---------------	---------------------	---------

Remissione completa (valutato con: CR+CRi)

2 <sup>1,2,3</sup>	Studi non randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	23/31 (74.2%)	62/242 (25.6%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	----------------	---------------	---------------	---------------------	---------

Sopravvivenza libera da evento – non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Eventi avversi seri (valutato con: Proporzione di pz con SAE)

2 <sup>1,2,3</sup>	Studi non randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	25/31 (80.6%)	190/238 (79.8%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	-----------------	---------------	---------------	---------------------	---------

Eventi avversi gravi - Polmoniti (valutato con: Proporzione pz con polmoniti)

2 <sup>1,2,3</sup>	Studi non randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	9/31 (29.0%)	48/238 (20.2%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	--------------	----------------	---------------	---------------	---------------------	---------

Eventi avversi gravi - Sepsis (valutato con: Proporzione pz con sepsi)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	decitabina in combinazione con Venetoclax	decitabina in monoterapia	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
2 <sup>1,2,3</sup>	Studi non randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	2/31 (6.5%)	15/238 (6.3%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

Eventi avversi seri - Neutropenia febbrile (valutato con: Proporzione pz con FN)

2 <sup>1,2,3</sup>	Studi non randomizzati	non importante <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	13/31 (41.9%)	57/238 (23.9%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
--------------------	------------------------	-----------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------	---------------	----------------	---------------	---------------	---------------------	---------

Eventi avversi seri - Emorragie - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

Qualità di vita – non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Recidiva - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Ospedalizzazione - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Le caratteristiche prognostiche basali dei pazienti nei 2 studi sono abbastanza simili

b. Un solo studio per braccio

c. Non ci sono studi clinici che abbiano confrontato direttamente decitabina in monoterapia o in associazione con Venetoclax

d. Non è calcolabile un effetto relativo tra i 2 trattamenti e pertanto neanche un intervallo di confidenza corrispondente

## Riferimenti

1. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, Frankfurt O, Konopleva M, Wei AH, Kantarjian HM, Xu T, Hong WJ, Chyla B, Potluri J, Pollyea DA, Letai A. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7-17. doi: 10.1182/blood-2018-08-868752
2. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Pullarkat V, Konopleva M, Thirman MJ, Arellano M, Becker PS, Chyla B, Hong WJ, Jiang Q, Potluri J, DiNardo CD. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):208-217. doi: 10.1002/ajh.26039
3. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY, Oriol A, Ravandi F, Faderl S, Delaunay J, Lysák D, Minden M, Arthur C. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2670-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429

## QUESITO 9

### EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

<b>Nei pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile sospendere il trattamento dopo un numero definito di cicli o proseguirlo indefinitamente fino a progressione o tossicità?</b>	
<b>POPOLAZIONE:</b>	Pazienti adulti ≥ 60 anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva
<b>INTERVENTO:</b>	sospendere la terapia dopo un numero definito di cicli
<b>CONFRONTO:</b>	prosecuzione della terapia indefinitamente fino a progressione o tossicità
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Sopravvivenza globale; sopravvivenza libera da eventi (progressione, fallimento del trattamento, morte); remissione completa; eventi avversi seri; recidiva; qualità di vita
<b>SETTING:</b>	ospedaliero
<b>PROSPETTIVA:</b>	popolazione
<b>BACKGROUND:</b>	L'efficacia degli agenti ipometilanti in monoterapia o in associazione con Venetoclax è stata dimostrata. Tuttavia non è noto se sia necessario proseguire il trattamento fino a progressione o tossicità o se la sospensione del trattamento in elezione dopo aver raggiunto una remissione di malattia comporti un peggioramento degli esiti.
<b>CONFLITTO DI INTERESSI:</b>	<b>La policy SIE relativa alla dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante</b> <b>Membri del panel esclusi dalla votazione per conflitti di interesse:</b> nessuno

### VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Se non è presente un vantaggio in termini di efficacia, ovvero di controllo di malattia, un trattamento a durata definita è sempre preferibile ad un trattamento a durata indefinita in quanto un trattamento più prolungato è inevitabilmente associato a maggiori effetti avversi e costi. Sebbene gli agenti ipometilanti, in monoterapia o in associazione, siano stati approvati come terapia a durata indefinita, non è chiaro il vantaggio, in termini di efficacia, della prosecuzione del trattamento una volta che il paziente abbia ottenuto una risposta.	
<b>Effetti desiderabili</b> Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p>Non sono disponibili studi comparativi che hanno confrontato la sospensione del trattamento in pazienti con LAM di nuova diagnosi in remissione con agente ipometilante in monoterapia.</p> <p>Tuttavia uno studio retrospettivo USA ha riportato l'outcome di 16 pazienti con mielodisplasie ad alto rischio e LAM (11 LAM di cui 5 di nuova diagnosi), che avevano ottenuto una risposta (1 risposta parziale e 15 risposte complete) con azacitidina o decitabina nel contesto di studi clinici; la sospensione del trattamento è avvenuta in tutti i pazienti dopo una mediana di 12 cicli per raggiungimento del massimo numero di cicli previsto nel protocollo (7/16, 44%) o per volontà del paziente (9/16, 56%). Dopo la sospensione, 11/16 (69%) pazienti sono recidivati ad una mediana di 4 mesi (range 2-68 mesi) dall'ultima dose del trattamento; 5 pazienti hanno avuto una sopravvivenza libera da malattia &gt; 18 mesi; la mediana di OS e PFS sono state di 15 (95%CI: 6-24 mesi) e 4 mesi (95%CI: 2-6 mesi), rispettivamente.</p> <p>Nel RCT di fase 3 di Dombret in LAM di nuova diagnosi, per il braccio che prevedeva trattamento continuativo con Azacitidina è riportata una relapse-free survival di 9.3 mesi (range 6.7 – 12.4); 43/67 (64%) pazienti sono ricaduti dopo aver ottenuto una remissione completa (CR+CRi).</p> <p>Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, et al. Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. <i>Leuk Res.</i> 2015 May;39(5):520-4.</p> <p>Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with &gt;30% blasts. <i>Blood.</i> 2015 Jul 16;126(3):291-9.</p> <p>Relativamente ai pazienti in trattamento di associazione tra Venetoclax e agente ipometilante, è disponibile uno studio che ha confrontato retrospettivamente pazienti che hanno sospeso o continuato il trattamento dopo una risposta. Sono stati selezionati retrospettivamente da 3 centri USA i pazienti sottoposti a Venetoclax + agente ipometilante (68%; Decitabina o Azacitidina) / Citarabina a basse dosi (32%) per almeno 12 mesi, in prima remissione; di 28 pazienti, 14 avevano cessato elettivamente il trattamento (per volontà del paziente o decisione medica dopo una mediana di 17 cicli), mentre 14 l'avevano proseguito. 7/14 (50%) pazienti del gruppo che ha sospeso e 9/14 (64%) pazienti del gruppo che ha continuato il trattamento sono recidivati. Una landmark analysis alla mediana della durata del trattamento non ha riscontrato differenze significative per PFS e OS tra i 2 gruppi. La presenza di mutazione di NPM1 era associata ad una maggiore OS.</p> <p>Chua CC, Hammond D, Kent A, et al. AML-212: treatment free remission (TFR) after ceasing venetoclax-based therapy in responding patients with acute myeloid leukemia. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2021;21:S291 – S292.</p> <p>Vedi SOF per ulteriori dettagli</p>	<p>A favore del confronto</p>

## Effetti indesiderabili

Quanto sono sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p>Non sono disponibili studi comparativi che hanno confrontato la sospensione del trattamento relativamente agli outcomes di tossicità, in pazienti con LAM di nuova diagnosi in remissione con agente ipometilante in monoterapia o associazione con Venetoclax.</p> <p>In assenza di evidenze dirette, il panel ASH ha condotto una survey tra i membri, i cui risultati sono di seguito riportati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Numero di esperti che hanno risposto: 10</li> <li>- Il 100% continua la terapia indefinitamente fino a progressione o tossicità grave, l'80% lo fa in tutti i pazienti</li> <li>- La sopravvivenza può essere leggermente migliore nei pazienti che continuano la terapia a tempo indeterminato rispetto a quelli che interrompono</li> </ul> <p>Esperienza con pazienti che continuano a tempo indeterminato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Percentuale di pazienti vivi a 3 mesi: mediana, 61; IQR, 60-66; range, da 40 a 90</li> <li>- Percentuale di pazienti vivi a 6 mesi: mediana, 50; IQR, 37-50; range, da 12,5 a 75</li> <li>- Percentuale di pazienti vivi a 1 anno: mediana, 25; IQR, 20-27; intervallo, da 0 a 40</li> <li>- Sopravvivenza media in mesi; mediana, 7,25; IQR, 6- 7.9; range, da 3 a 10</li> <li>- Percentuale di pazienti con tossicità grave: mediana, 17; IQR, 10-33; range, da 4 a 50</li> <li>- Percentuale di pazienti con una buona QoL: mediana, 30; IQR, 20-32; range, 17-38</li> <li>- Percentuale di pazienti con QoL accettabile: mediana, 40; IQR, 33-40; range, 12,5-50</li> <li>- Percentuale di pazienti con scarsa QoL: mediana, 30; IQR, 28-40; range, 20-66,7</li> <li>- Percentuale di pazienti con stato funzionale buono, accettabile e scarso simile a quello della QoL</li> <li>- Percentuale di pazienti con oneri tollerabili per gli operatori sanitari: mediana, 52; IQR da 40 a 75</li> <li>- Percentuale di pazienti con oneri intollerabili per i caregiver: mediana, 48; IQR da 25 a 60</li> </ul> <p>Esperienza con pazienti che interrompono la terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Percentuale di pazienti vivi a 3 mesi: mediana, 60; IQR, 50-70; range, da 40 a 80</li> <li>- Percentuale di pazienti vivi a 6 mesi: mediana, 40; IQR, 35-45; range, da 30 a 50</li> <li>- Percentuale di pazienti vivi a 1 anno: mediana, 15; IQR, 12.5- 17.5; range, da 10 a 20</li> <li>- Sopravvivenza media in mesi; mediana, 7,5; IQR, 6.75- 8.25; range, da 6 a 9</li> <li>- Percentuale di pazienti con una qualità della vita buona, accettabile e scarsa (o uno stato funzionale) simile a quello dei pazienti che continuano a tempo indeterminato</li> <li>- Percentuale di pazienti con oneri tollerabili / intollerabili per i caregiver simile a quello dei pazienti che continuano a tempo indeterminato</li> </ul>	
<b>Qualità delle prove</b> Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>Sono disponibili solo dati per alcuni esiti da un confronto retrospettivo non riportati separatamente per trattamenti che non fanno parte del quesito (citarabina a basse dosi + Venetoclax), per i quali, partendo da una qualità dell'evidenza di basso livello (studi non randomizzati), devono essere considerate serie limitazioni per indiretività, inconsistenza e imprecisione (solo 1 studio di piccole dimensioni).</p> <p>Per quanto riguarda l'evidenza derivata dalla survey, sono evidenti le serie limitazioni derivanti da bias di ricordo e confondimento.</p>	
--	--	--

## Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabile importante incertezza o variabilità</li> <li>● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul>	<p>Non disponibili prove di evidenza.</p>	<p>È verosimile che i pazienti che tollerano male le tossicità del trattamento siano orientati a preferire una sospensione del trattamento.</p> <p>Generalmente, i pazienti che accettano il trattamento danno maggiore importanza agli eventuali benefici del trattamento sulla sopravvivenza rispetto ai possibili effetti avversi.</p>

## Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorisce il confronto</li> <li>● Probabilmente favorisce il confronto</li> <li>○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto</li> <li>○ Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ Favorisce l'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	<p>Una qualità dell'evidenza molto bassa suggerisce che la sospensione del trattamento sia associata ad una recidiva precoce e minore sopravvivenza libera da malattia in pazienti che hanno ottenuto una risposta con Azacitidina in monoterapia.</p> <p>Una qualità dell'evidenza molto bassa suggerisce che la sospensione del trattamento non influisca significativamente sulla sopravvivenza libera da malattia in pazienti che hanno ottenuto una risposta con agente ipometilante in associazione a Venetoclax.</p>	

## Risorse richieste

Quanti sono i costi richiesti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costi elevati</li> <li><input checked="" type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi trascurabili</li> <li><input type="radio"/> Moderato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Elevato risparmio</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non disponibili prove di evidenza.	La prosecuzione del trattamento comporta verosimilmente maggiori costi e maggiore uso delle risorse sanitarie per la gestione della terapia e degli eventi avversi.
Certeza dell'evidenza sulle risorse richieste		
Qual'è la certezza dell'evidenza sulle risorse richieste?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto basso</li> <li><input type="radio"/> Basso</li> <li><input type="radio"/> Moderato</li> <li><input type="radio"/> Alto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non disponibili studi.	
Costo-efficacia		
La valutazione di costo-efficacia favorisce l'intervento o il controllo?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il comparatore</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>	Non disponibili studi.	La prosecuzione del trattamento comporta verosimilmente maggiori costi e maggiore uso delle risorse sanitarie per la gestione della terapia e degli eventi avversi, tuttavia non sono disponibili dati affidabili relativamente alla diversa efficacia delle 2 strategie.
---	------------------------	---

## Equità

Quale sarebbe l'impatto sull'equità sanitaria?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ridotto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente ridotto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente aumentato</li> <li><input type="radio"/> Aumentato</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Variabile</li> <li><input type="radio"/> Non noto</li> </ul>	Non disponibili prove di evidenza.	Una terapia a durata indefinita potrebbe risultare inaccettabile in determinate situazioni, ad esempio per motivi logistici o per gli oneri imposti ai caregivers.

## Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> </ul>	Non identificate prove di evidenza.	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Probabilmente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Variabile</li> <li>○ Non noto</li> </ul>		
---	--	--

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

## 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 ○
--	---	---	--	---

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nei pazienti adulti  $\geq 60$  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

### Giustificazione

Sebbene la qualità delle prove sia molto bassa, è probabile che la sospensione del trattamento sia associata ad un maggior rischio di recidiva e morte

### Considerazioni relative al sottogruppo

### Considerazioni per l'implementazione

## Monitoraggio e valutazione

## Priorità della ricerca

Studi futuri sull'impatto di MRD per outcome a lungo termine

Opzione di discontinuazione: effetti su outcome

**Domanda:** Nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile sospendere il trattamento dopo un numero definito di cicli o proseguirlo indefinitamente fino a progressione o tossicità?

**Setting:** popolazione

**Bibliografia:**

Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, et al. Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up. *Leuk Res.* 2015 May;39(5):520-4.

Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with  $>30\%$  blasts. *Blood.* 2015 Jul 16;126(3):291-9.

Chua CC, Hammond D, Kent A, et al. AML-212: treatment free remission (TFR) after ceasing venetoclax-based therapy in responding patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21:S291 – S292.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Sospensione	Proseguimento	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		

**Recidiva dopo ottenimento di remissione completa (trattamento con Azacitidina)**

2	studi osservazionali	Importante <sup>a</sup>	Importante <sup>b</sup>	non importante	Importante <sup>c</sup>	nessuno	16 pazienti	67 partecipanti	Non stimabile	-	⊕⊖⊖⊖ Molto bassa	CRITICO
							11/16 (69%)	43/67 (64%)		-		

**Recidiva dopo ottenimento di remissione completa (trattamento con agente ipometilante o citarabina + Venetoclax)**

1	studi osservazionali	Importante <sup>d</sup>	Importante <sup>b</sup>	Importante <sup>e</sup>	Importante <sup>c</sup>	nessuno	7/14 (50%)	9/14 (64%)	Non stimabile	-	⊕⊖⊖⊖ Molto bassa	CRITICO
---	----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	---------	------------	------------	---------------	---	---------------------	---------

**Sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione, Sopravvivenza libera da malattia (DFS), remissione completa, Stabilità di malattia, Eventi avversi seri, Indipendenza da trasfusioni, Qualità di vita**

Non riportate												
---------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## Spiegazioni

- a. I 2 gruppi appartengono a uno studio osservazionale retrospettivo (sospensione) o a un braccio di uno studio randomizzato (proseguimento): le caratteristiche prognostiche basali dei pazienti nei 2 gruppi verosimilmente non sono bilanciate
- b. Un solo studio per braccio
- c. Non è calcolabile un effetto relativo tra i 2 trattamenti e pertanto neanche un intervallo di confidenza corrispondente

- d. I 2 gruppi appartengono a uno studio osservazionale retrospettivo: le caratteristiche prognostiche basali dei pazienti nei 2 gruppi verosimilmente non sono bilanciate
- e. La popolazione considerata include pazienti trattati con citarabina a basse dosi che non è oggetto del quesito

## Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Sono di seguito riportate le strategie di ricerca e le flow-chart di selezione degli studi utilizzate dal gruppo di lavoro delle LG ASH.

Nell'ambito del processo "ADOLOPMENT" utilizzato per la stesura di queste LG, il team metodologico ha ritenuto opportuno l'aggiornamento della ricerca bibliografica alla data del 25/01/2022 (prima della discussione degli EtD), la cui stringa di ricerca e relativa flow-chart è riportata in questa appendice.

Sono stati inoltre considerati nuovi studi derivanti da ricerche manuali o suggerimento di esperti fino alla data di ultimo aggiornamento della bibliografia (31/07/2022).

Da: ASH Guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

### Search Strategy

**Database:** OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present (24 May 2019)

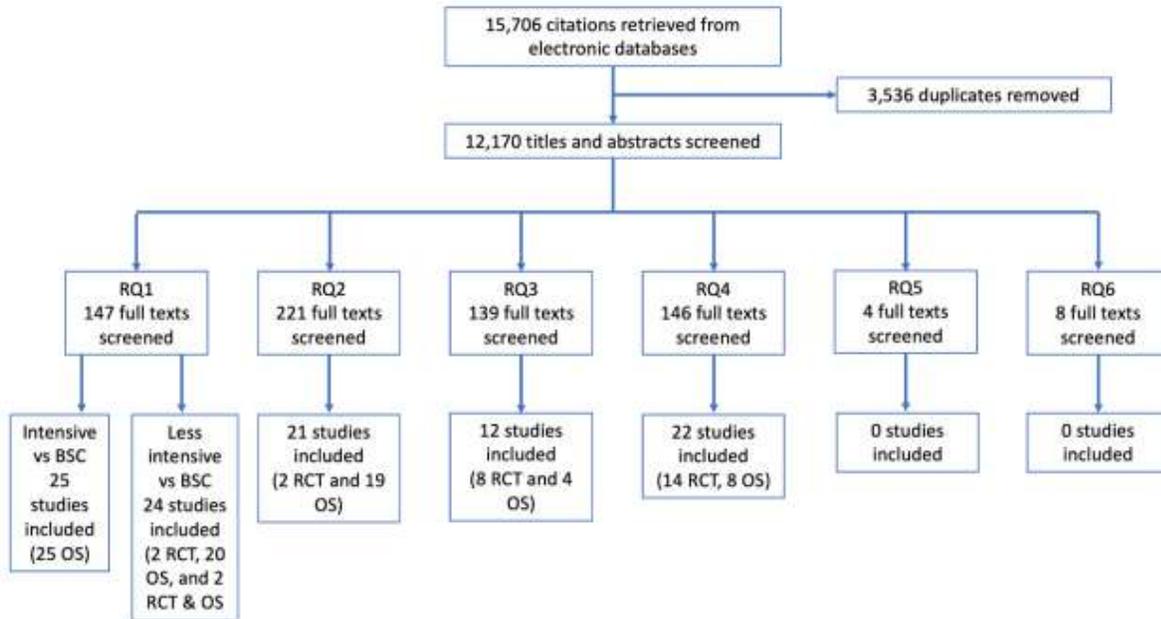
1. exp leukemia, myeloid, acute/
2. acute myeloid leukemia.mp.
3. acute myelogenous leukemia.mp.
4. acute nonlymphocytic leukemia.mp.
5. exp Leukemia, Myelomonocytic, Acute/
6. or/1-5
7. (acut\$ or akut\$ or agud\$ or aigud\$).tw,kf,ot.
8. ((promyelocyt\$ or promielocitic\$ or promyelozyt\$ or progranulocyt\$) and (leuk?em\$ or leuc\$)).tw,kf,ot.
9. 7 and 8
10. LEUKEMIA, MYELOID/
11. ACUTE DISEASE/
12. 10 and 11
13. (acut\$ or akut\$ or agud\$ or aigud\$).tw,kf,ot.
14. ((myelo\$ or mielo\$ or nonlympho\$ or granulocytic\$) and (leuk?em\$ or leuc\$)).tw,kf,ot.
15. 13 and 14
16. 9 or 12 or 15
17. 6 or 16
18. exp aged/
19. health services for the aged/ or homes for the aged/ or long-term care/ or nursing care/ or exp nursing homes/
20. (advanced years or ageing or aging or elder? or elderly or frail or geriatric? or gerontolog\$ or later life or nursing care or nursing home? or old age or oldest old or pensioner? or post-menopausal or postmenopausal or senior or seniors).tw.
21. (aged or aging or ageing or elder\$ or geriatric\$ or gerontolog\$).jw,nw.
22. ('65 year\$' or 'over 65' or 'over 70' or 'over 75' or 'over 80' or 'over 85' or '85 year\$').tw.
23. or/18-22
24. randomized controlled trial.pt.
25. randomized.mp.
26. placebo.mp.
27. or/24-26
28. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case\* adj5 control\*) or (case adj3 comparison\*) or control group\*).ti,ab.
29. cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/ or cohort.ti,ab. or longitudinal.ti,ab. or prospective.ti,ab. or retrospective.ti,ab.
30. Non-randomi\$ed.ab.
31. nonrandomi\$ed.ab.
32. (Cohort adj study).ab.
33. (Observational adj study).ab.
34. (Case-control adj study).ab.

35. exp Survival Analysis/
36. or/28-35
37. 27 or 36
38. antileukemic therapy.mp.
39. chemotherapy.mp.
40. maintenance therapy.mp.
41. post?remission therapy.mp.
42. transfusion.mp.
43. induction.mp.
44. consolidation.mp.
45. or/38-44
46. 17 and 23 and 37

### **Embase (1974 to present)**

1. exp acute myeloid leukemia/
2. acute myeloid leukemia.mp.
3. acute myelogenous leukemia.mp.
4. acute nonlymphocytic leukemia.mp.
5. or/1-4
6. (acut\$ or akut\$ or agud\$ or aig\$).tw,kw,hw,ot.
7. ((promyelocyt\$ or promielocitic\$ or promyelozyt\$ or progranulocyt\$) and (leuk?em\$ or leuc\$)).tw,kw,hw,ot.
8. 6 and 7
9. myeloid leukemia/
10. acute disease/
11. 9 and 10 12. (acut\$ or akut\$ or agud\$ or aig\$).tw,kw,hw,ot.
13. ((myelo\$ or mielo\$ or nonlympho\$ or granulocytic\$) and (leuk?em\$ or leuc\$)).tw,kw,hw,ot.
14. 12 and 13
15. 8 or 11 or 14
16. 5 or 15
17. exp aged/
18. exp elderly care/
19. (advanced years or ageing or aging or elder? or elderly or frail or geriatric? or gerontolog\$ or later life or nursing care or nursing home? or old age or oldest old or pensioner? or post-menopausal or postmenopausal or senior or seniors).tw.
20. (old\$ adj3 (adult? or female? or male? or men or people or person or women)).tw.
21. ('65 year\$' or 'over 55' or 'over 65' or 'over 70' or 'over 75' or 'over 80' or 'over 85' or '85 year\$').tw.
22. (aged or aging or ageing or elder\$ or geriatric\$ or gerontolog\$).jw.
23. or/17-22
24. random:.tw.
25. placebo:.mp.
26. double-blind:.tw.
27. or/24-26
28. exp cohort analysis/
29. exp longitudinal study/
30. exp prospective study/
31. exp follow up/
32. cohort\$.tw.
33. exp case control study/
34. (case\$ and control\$).tw.
35. or/28-34
36. 27 or 35
37. 16 and 23 and 36

### **Flow Chart**



## Aggiornamento della ricerca

**Database:** ricerca su MEDLINE tramite PubMed (traduzione delle stringhe di ricerca da Ovid)

**Data della ricerca:** 24/05/2019 – 25/01/2022

**Elementi trovati:** 375

### Stringa di ricerca Ovid e relativa conversione per Pubmed:

OVID	PUBMED	Results
1. exp leukemia, myeloid, acute/	"Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	59386
2. acute myeloid leukemia.mp.	("acute myeloid leukemia"[tiab] OR "acute myeloid leukemia"[nm] OR "acute myeloid leukemia"[mh] OR "acute myeloid leukemia"[tt] OR "acute myeloid leukemia"[pmid])	33992
3. acute myelogenous leukemia.mp.	("acute myelogenous leukemia"[tiab] OR "acute myelogenous leukemia"[nm] OR "acute myelogenous leukemia"[mh] OR "acute myelogenous leukemia"[tt] OR "acute myelogenous leukemia"[pmid])	6078
4. acute nonlymphocytic leukemia.mp.	"acute nonlymphocytic leukemia"[tiab] OR "acute nonlymphocytic leukemia"[nm] OR "acute nonlymphocytic leukemia"[mh] OR "acute nonlymphocytic leukemia"[tt] OR "acute nonlymphocytic leukemia"[pmid])	1419
5. exp Leukemia, Myelomonocytic, Acute/	"Leukemia, Myelomonocytic, Acute"[mesh]	1393
6. or/1-5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	78154
7. (acut\$ or akut\$ or agud\$ or aigu\$).tw,kf,ot.	((acut*[tiab] OR acut*[ot] OR acut*[tt]) OR (akut*[tiab] OR akut*[ot] OR akut*[tt]) OR (agud*[tiab] OR agud*[ot] OR agud*[tt]) OR (aigu*[tiab] OR aigu*[ot] OR aigu*[tt]))	1358174
8. ((promyelocyt\$ or promielocitic\$ or promyelozyt\$ or progranulocyt\$) and (leuk?em\$ or leuc\$)).tw,kf,ot.	((((promyelocyt*[tiab] OR promyelocyt*[ot] OR promyelocyt*[tt]) OR (promielocitic*[tiab] OR promielocitic*[ot] OR promielocitic*[tt]) OR (promyelozyt*[tiab] OR promyelozyt*[ot] OR promyelozyt*[tt]) OR (progranulocyt*[tiab] OR progranulocyt*[ot] OR progranulocyt*[tt])) AND ((leukem*[tiab] OR leukem*[ot] OR leukem*[tt]) OR (leuc*[tiab] OR leuc*[ot] OR leuc*[tt])))	11894
9. 7 and 8	#7 AND #8	7576
10. LEUKEMIA, MYELOID/	"LEUKEMIA, MYELOID"[mesh:noexp]	22941
11. ACUTE DISEASE/	"ACUTE DISEASE"[mesh:noexp]	218702
12. 10 and 11	#10 AND #11	6478
13. (acut\$ or akut\$ or agud\$ or aigu\$).tw,kf,ot.	((acut*[tiab] OR acut*[ot] OR acut*[tt]) OR (akut*[tiab] OR akut*[ot] OR akut*[tt]) OR (agud*[tiab] OR agud*[ot] OR agud*[tt]) OR (aigu*[tiab] OR aigu*[ot] OR aigu*[tt]))	1358174

14. ((myelo\$ or mielo\$ or nonlympho\$ or granulocytic\$) and (leuk?em\$ or leuc\$)).tw,kf,ot.	((myelo*[tiab] OR myelo*[ot] OR myelo*[tt]) OR (mielo*[tiab] OR mielo*[ot] OR mielo*[tt]) OR (nonlympho*[tiab] OR nonlympho*[ot] OR nonlympho*[tt]) OR (granulocytic*[tiab] OR granulocytic*[ot] OR granulocytic*[tt])) AND ((leukem*[tiab] OR leukem*[ot] OR leukem*[tt]) OR (leuc*[tiab] OR leuc*[ot] OR leuc*[tt])))	98874
15. 13 and 14	#13 AND #14	58181
16. 9 or 12 or 15	#9 OR #12 OR #15	65193
17. 6 or 16	#6 OR #16	92942
18. exp aged/	"aged"[mesh]	3360858
19. health services for the aged/ or homes for the aged/ or long-term care/ or nursing care/ or exp nursing homes/	"health services for the aged"[mesh:noexp] OR "homes for the aged"[mesh:noexp] OR "long-term care"[mesh:noexp] OR "nursing care"[mesh:noexp] OR "nursing homes"[mesh]	114732
20. (advanced years or ageing or aging or elder? or elderly or frail or geriatric? or gerontolog\$ or later life or nursing care or nursing home? or old age or oldest old or pensioner? or post-menopausal or postmenopausal or senior or seniors).tw.	("advanced years"[tiab] OR "ageing"[tiab] OR "aging"[tiab] OR "elder"?[tiab] OR "elderly"[tiab] OR "frail"[tiab] OR "geriatric"?[tiab] OR gerontolog*[tiab] OR "later life"[tiab] OR "nursing care"[tiab] OR "nursing home"?[tiab] OR "old age"[tiab] OR "oldest old"[tiab] OR "pensioner"?[tiab] OR "post-menopausal"[tiab] OR "postmenopausal"[tiab] OR "senior"[tiab] OR "seniors"[tiab])	721293
21. (aged or aging or ageing or elder\$ or geriatric\$ or gerontolog\$).jw,nw.	((aged[journal] OR aged[journal]) OR (aging[journal] OR aging[journal]) OR (ageing[journal] OR ageing[journal]) OR (elder*[journal] OR elder*[journal]) OR (geriatric*[journal] OR geriatric*[journal]) OR (gerontolog*[journal] OR gerontolog*[journal]))	31378
22. ('65 year\$' or 'over 65' or 'over 70' or 'over 75' or 'over 80' or 'over 85' or '85 year\$').tw.	('65 year*[tiab] OR "over 65"[tiab] OR "over 70"[tiab] OR "over 75"[tiab] OR "over 80"[tiab] OR "over 85"[tiab] OR '85 year*[tiab])	37990
23. or/18-22	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3803552
24. randomized controlled trial.pt.	"randomized controlled trial"[pt:noexp]	556547
25. randomized.mp.	("randomized"[tiab] OR "randomized"[nm] OR "randomized"[mh] OR "randomized"[tt] OR "randomized"[pmid])	596350
26. placebo.mp.	("placebo"[tiab] OR "placebo"[nm] OR "placebo"[mh] OR "placebo"[tt] OR "placebo"[pmid])	231441
27. or/24-26	#24 OR #25 OR #26	930998
28. Case-Control Studies/ or Control Groups/ or Matched-Pair Analysis/ or ((case* adj5 control*) or (case adj3 comparison*) or control group*).ti,ab.	"Case-Control Studies"[mesh:noexp] OR "Control Groups"[mesh:noexp] OR "Matched-Pair Analysis"[mesh:noexp] OR ((case*[tiab] AND control*[tiab]) OR ("case"[tiab] AND comparison*[tiab]) OR control group*[tiab])	1221244

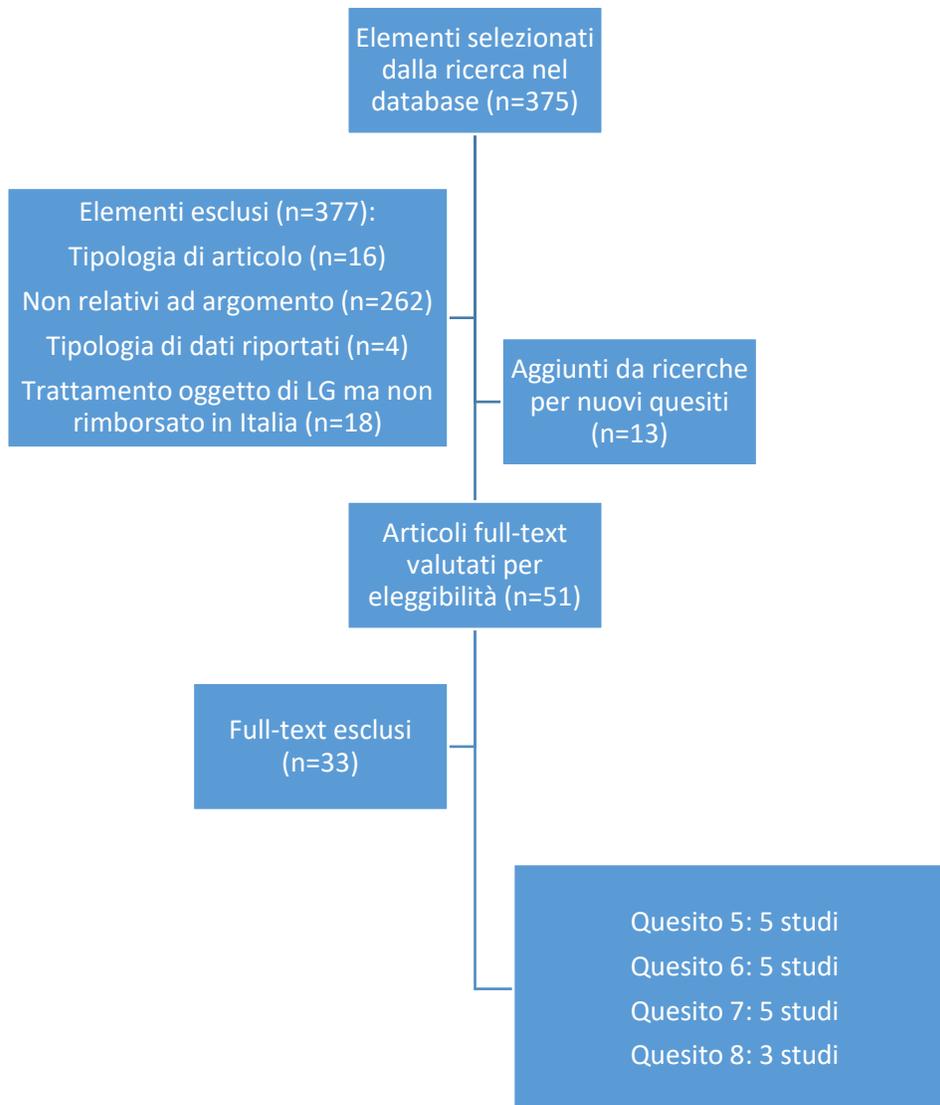
29. cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/ or retrospective studies/ or cohort.ti,ab. or longitudinal.ti,ab. or prospective.ti,ab. or retrospective.ti,ab.	"cohort studies"[mesh:noexp] OR "longitudinal studies"[mesh:noexp] OR "follow-up studies"[mesh:noexp] OR "prospective studies"[mesh:noexp] OR "retrospective studies"[mesh:noexp] OR "cohort"[tiab] OR "longitudinal"[tiab] OR "prospective"[tiab] OR "retrospective"[tiab]	3005733
30. Non-randomi\$ed.ab.	(Non-randomized[tiab] OR Non-randomised[tiab])	15612
31. nonrandomi\$ed.ab.	(nonrandomized[tiab] OR nonrandomised[tiab])	29067
32. (Cohort adj study).ab.	("Cohort"[tiab] AND "study"[tiab])	506957
33. (Observational adj study).ab.	("Observational"[tiab] AND "study"[tiab])	180679
34. (Case-control adj study).ab.	("Case-control"[tiab] AND "study"[tiab])	125167
35. exp Survival Analysis/	"Survival Analysis"[mesh]	324659
36. or/28-35	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	4146168
37. 27 or 36	#27 OR #36	4696787
38. antileukemic therapy.mp.	("antileukemic therapy"[tiab] OR "antileukemic therapy"[nm] OR "antileukemic therapy"[mh] OR "antileukemic therapy"[tt] OR "antileukemic therapy"[pmid])	261
39. chemotherapy.mp.	("chemotherapy"[tiab] OR "chemotherapy"[nm] OR "chemotherapy"[mh] OR "chemotherapy"[tt] OR "chemotherapy"[pmid])	405651
40. maintenance therapy.mp.	("maintenance therapy"[tiab] OR "maintenance therapy"[nm] OR "maintenance therapy"[mh] OR "maintenance therapy"[tt] OR "maintenance therapy"[pmid])	14429
41. post?remission therapy.mp.	(post-remission therapy[tiab] OR post-remission therapy[nm] OR post-remission therapy[mh] OR post-remission therapy[tt] OR post-remission therapy[pmid])	535
42. transfusion.mp.	"Blood Transfusion"[Mesh]	89859
43. induction.mp.	("induction"[tiab] OR "induction"[nm] OR "induction"[mh] OR "induction"[tt] OR "induction"[pmid])	528672
44. consolidation.mp.	("consolidation"[tiab] OR "consolidation"[nm] OR "consolidation"[mh] OR "consolidation"[tt] OR "consolidation"[pmid])	32576
45. or/38-44	#38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44	1034960
46. 17 and 23 and 37	#17 AND #23 AND #37	7888
47	#17 AND #23 AND #37 AND #45	3319
48	(#47 ) AND (("2019/05/24"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]))	417
49	(#47 ) AND (("2019/05/24"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry])) Filters: Humans	394

50	(#47) AND ("2019/05/24"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]) Filters: Humans, English	375
----	--	-----

**Stringhe di ricerca per nuovi quesiti:**

Quesito 5	(# 47) AND ""CPX-351""[Supplementary Concept]. Filters: humans""[MeSH Terms] AND ""english""[Language].
Quesito 6	(# 47) AND (""midostaurin""[Supplementary Concept] OR ""midostaurin""[All Fields]). Filters: humans""[MeSH Terms] AND ""english""[Language].
Quesito 7	(# 47) AND ""Gemtuzumab""[MeSH Terms]. Filters: humans""[MeSH Terms] AND ""english""[Language].

**Flow-chart**



## Selezione e votazione degli outcomes

Sono riportate le mediane di votazione per i quesiti originali. Il colore verde corrisponde a outcome critico, il giallo a outcome importante, il rosso a outcome non importante. Alcuni outcome critici di nuova proposta non sono stati considerati nei profili di evidenza per l'assenza di dati della letteratura.

### ↓ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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 $\geq 60$ 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

## ↓ Outcome \ Quesito →

Nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi intermedia, con mutazione FLT3, considerati eleggibili a terapia antileucemica intensiva, è preferibile associare alla chemioterapia il trattamento (induzione e consolidamento) con Midostaurina?

Nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi sfavorevole (con esclusione delle LAM secondarie), considerati non 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 terapia di supporto?

Nei pazienti adulti  $\geq 60$  anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile continuare il trattamento indefinitamente fino a progressione/soglia di tossicità o sospenderlo dopo un definito numero di cicli?

	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 $\geq 60$ anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi intermedia, 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	8.5		6			8
Nei pazienti adulti $\geq 60$ anni con nuova diagnosi di LAM a prognosi sfavorevole (con esclusione delle LAM secondarie), considerati non 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 terapia di supporto?	9	8	8.5	7	8.5	8.5	9	8.5		6	8.5		9
Nei pazienti adulti $\geq 60$ anni con nuova diagnosi di LAM che hanno ottenuto una risposta clinica dopo terapia antileucemica meno intensiva, è preferibile continuare il trattamento indefinitamente fino a progressione/soglia di tossicità o sospenderlo dopo un definito numero di cicli?	9	8	9	7	8.5	8.5	8			6	8.5		9

## Conflitti di interesse

Dal Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020)

*“Il conflitto di interessi riguarda azioni finalizzate a favorire interessi di terzi oppure personali propri o del proprio coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado.*

*Nell’ambito del Conflitto di Interesse tutti i destinatari del presente Codice devono recepire e condividere i seguenti principi guida:*

- gli interessi personali non devono influenzare le decisioni proprie o di altri in merito alla cura dei pazienti;*
- l’attività educativa e scientifica fornita deve essere priva di distorsioni derivanti da considerazioni di tipo finanziario o commerciale;*
- sebbene esistano opportunità di collaborazione tra SIE e le aziende Farmaceutiche o altre società commerciali, i profitti derivanti devono essere destinati allo sviluppo della missione della Società escludendo ogni possibile azione di marketing o comunque finalizzata ad interessi personali;*
- il personale SIE ed i partecipanti agli eventi sono sensibilizzati ed invitati ad evidenziare ogni percezione di distorsione derivante da potenziali conflitti di interesse.*

*Sono considerati interessi finanziari rilevanti quelli avvenuti negli ultimi 12 mesi nella forma di possesso di azioni, retribuzioni per impiego, consulenza (in questo caso sono intesi anche partners e coniugi), fondi di ricerca, onorari, brevetti e royalties, membri di speakers bureau, partecipazione a advisory boards, perizie, supporto per i costi di partecipazione ai congressi. SIE considera tutte queste situazioni come conflitti di interesse relativi che vanno dichiarati in occasione di eventi educazionali, stesura di position papers o di linee guida.*

*Non sono considerati conflitti di interesse compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche per esempio per seminari o conferenze.*

*Qualora vi sia controversia sull'esistenza di un conflitto di interessi a entrambe le parti hanno la possibilità di discutere apertamente il problema e la decisione finale viene presa a maggioranza dopo votazione nel consiglio direttivo a cui non partecipa il soggetto a potenziale conflitto.*

*In presenza di un conflitto di interesse e relativamente alla materia del conflitto, il socio SIE non deve assumere decisioni in nome di SIE o discuterne senza evidenziare il proprio conflitto, partecipare a decisioni o votazioni, sostenere di rappresentare SIE in discussioni con terze parti, violare la legge relativa all'insider trading.*

*All'inizio del loro mandato, i membri del Consiglio Direttivo, Delegati Regionali, membri delle Commissioni, Comitati e Gruppi di Lavoro, degli organismi di controllo (Collegio Probi Viri, Collegio Revisori) e Responsabili di Funzione (es. Tesoriere e Segretario) sono tenuti a presentare una Dichiarazione inerente l'eventuale esistenza di conflitto di interessi e a mantenerla aggiornata in caso di variazioni.*

### ***Conflitto di interessi e sviluppo delle Linee Guida***

*Le linee guida sono strumenti per orientare le scelte assistenziali degli operatori e per favorire la partecipazione informata del malato. Si tratta di raccomandazioni sviluppate per aiutare i clinici (e i cittadini) nelle decisioni in merito al carattere appropriato delle cure in determinate circostanze. I membri di Commissioni, comitati, gruppi incaricati di redigere linee guida o position papers per conto di SIE debbono sempre presentare la Dichiarazione dei propri eventuali e potenziali conflitti di interessi. I soci SIE che sono stati principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.*

*Ogni documentazione sviluppata deve essere fondata sui principi di:*

- *Evidence based medicine*

- *Documenti di consenso*
- *Opinione di esperti*
- *Miglior pratica clinica consolidata*

*Nello sviluppo delle linee guida, ciascun partecipante coinvolto deve attenersi rigorosamente alle procedure SIE previste in base alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità.”*

## DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, del team metodologico ed i revisori esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dalla SIE, qui di seguito riportato.

## MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito <http://www.siematologia.it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo [segreteria@sie@ercongressi.it](mailto:segreteria@sie@ercongressi.it)

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti

Il sottoscritto/a \_\_\_\_\_

Nato/a a \_\_\_\_\_ il \_\_\_\_\_ C.F. \_\_\_\_\_

Residente in \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_ Città \_\_\_\_\_

Professione: \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_ Cellulare \_\_\_\_\_

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza \_\_\_\_\_

Inquadramento professionale: [ ] Dipendente ente privato [ ] Dipendente ente pubblico [ ] Libero Professionista [ ] altro

\_\_\_\_\_ (specificare)

Rapporto con SIE:

[ ] socio

non socio

Ruolo nelle LG SIE:

componente Comitato Strategico (CSt)

componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Scientifico (CSc)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni presenti)

componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA \_\_\_\_\_

*Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è “Sì”, è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.*

*Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)*

### **1. IMPIEGO E CONSULENZA**

**Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?**

**1a** Impiego sì  no

**1b** Consulenza sì  no

### **2. SUPPORTO ALLA RICERCA**

**Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?**

**2a** Sovvenzioni sì  no

**2b** Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) sì  no

**2c** Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un

interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [ ] no [ ]

### 3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

**Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?**

**3a** Linea Guida settore Ematologia si [ ] no [ ]

**3b** Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [ ] no [ ]

### 4. INVESTIMENTI

**Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?**

*Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria*

**4a** Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [ ] no [ ]

**4b** Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [ ] no [ ]

### 5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

**Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?**

**5a** Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospenso) si [ ] no [ ]

**5b** *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [ ] no [ ]

### 6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

**6a** Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si [ ] no [ ]

**6b** Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [ ] no [ ]

### 7. ULTERIORI INFORMAZIONI

**7a** Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si

hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali

(come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [ ] no [ ]

**7b** Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [ ] no [ ]

**7c** Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [ ] no [ ]

**7d** Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [ ] no [ ]

\*\*\*

**Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)**

**8a** È mai stato “principal investigator” di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa indicazione terapeutica? si [ ] no [ ]

*Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è “si” si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.*

*In caso di mancata descrizione della natura dell’interesse o di mancata indicazione dell’importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.*

**Domande da 1 a 5** (aggiungere righe se necessario)

<b>Interesse</b>	<b>Nome</b>	<b>Soggetto cui si</b>	<b>Importo del</b>	<b>Periodo di</b>
[specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	<b>Società/Ente/Organizzazione relativa interesse</b> [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l’attività relativa all’interesse]	<b>riferisce l’interesse</b> [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	<b>Pagamento o valore monetario</b> [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	<b>riferimento dell’interesse</b> [Indicare: “Attuale/ Non attuale”. Se “Non attuale” indicare l’anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

## Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

**CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE** Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

### DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri relative al modulo di COI SIE:

Membri del panel di esperti

	Adriano Venditti	Giuseppe Avvisati	Francesca Bonifazi	Roberto Cairoli	Giuseppe Colloca	Antonio Curti	Felicetto Ferrara	Emanuela Massa	Giuseppe Rossi
1a Impiego	No	No	No	No	No	No	No	No	No
1b Consulenza	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si
2a Sovvenzioni alla ricerca	No	No	No	No	No	No	No	No	No
2b Borse di studio, grant, fellowships	Si	No	No	No	No	Si	No	No	No
2c Supporto per conferenze / attività di formazione	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
3a Linee guida	No	No	No	No	No	No	No	No	No
3b Altri progetti	No	No	No	No	No	No	No	No	No
4 Investimenti > 8000 euro	No	No	No	No	No	No	No	No	No
5a Brevetti, marchi registrati, copyright	No	No	No	No	No	No	No	No	No
5b Know how e/o diritti d'autore	No	No	No	No	No	No	No	No	No
6a Parere d'esperto per processo normativo	No	No	No	No	No	No	No	No	No
6b Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7a Influenza su interessi di soggetti terzi	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7b Contributo monetario/ benefit di altri enti	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7c Pagamenti/onorari per parlare di LG	No	No	No	No	No	No	No	No	No
7d Altre circostanze che influenzano indipendenza	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Dettagli su COI dichiarati:

AV: 1b (Pfizer, Jazz Pharmaceuticals, Gilead Sciences, Abbvie, Astellas, Janssen), 2c (Jazz Pharmaceuticals, Pfizer, Astellas)

AC: 2b (Abbvie)

GR: 1b (Abbvie, Pfizer, Jazz Pharmaceuticals, Astellas)

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria SIE.

### Team metodologico e revisori esterni

	Atto Billio	Jacopo Olivieri	Anna Candoni	Mauro Krampera
1a	Impiego	no	no	no
1b	Consulenza	no	no	no
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	si
3a	Linee guida	no	no	no
3b	Altri progetti	no	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no

Dettagli su COI dichiarati:

AC: 2c (Pfizer, Incyte, Abbvie, Astellas, Jazz, Gilead)

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria SIE.

# Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, Alibhai S, Altman JK, Buckstein R, Choe H, Desai P, Erba H, Hourigan CS, LeBlanc TW, Litzow M, MacEachern J, Michaelis LC, Mukherjee S, O'Dwyer K, Rosko A, Stone R, Agarwal A, Colunga-Lozano LE, Chang Y, Hao Q, Brignardello-Petersen R. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 2020 Aug 11;4(15):3528-3549.
- <sup>2</sup> I numeri del cancro in Italia 2021. Accessibile in data 10/03/2022 al sito: "[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf)"
- <sup>3</sup> National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia–Acute Myeloid Leukemia (AML). Vol 2019. Accessibile in data 10/03/2022 al sito: "<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>".
- <sup>4</sup> Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallam MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017 Jan 26;129(4):424-447.
- <sup>5</sup> NCCN guidelines Acute Myeloid Leukemia version 1.2022. Accessibili in data 10/03/2022 al sito: "[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)"
- <sup>6</sup> Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jun;31(6):697-712.
- <sup>7</sup> Scherbov, Sergei; Sanderson, Warren (2019). "New Measures of Population Ageing" (PDF). United Nations. Accessibile in data 08/11/2022 al sito: [https://www.un.org/en/development/desa/population/events/pdf/expert/29/session1/EGM\\_25Feb2019\\_S1\\_SergeiScherbov.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/events/pdf/expert/29/session1/EGM_25Feb2019_S1_SergeiScherbov.pdf)
- <sup>8</sup> Report del 07/12/2018 del Congresso della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, accessibile in data 08/11/2022 al sito: [https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/12/News\\_Quando-si-diventa-anziani.pdf](https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/12/News_Quando-si-diventa-anziani.pdf)
- <sup>9</sup> Tavole di mortalità ISTAT. Accessibile in data 27/07/2022 al sito: <http://dati.istat.it/>.
- <sup>10</sup> Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Gil C, Tormo M, Martínez-Sánchez P, Pérez-Simón JA, García-Boyeró R, Rodríguez-Medina C, López-Pavía M, Benavente C, Bergua J, Lavilla-Rubira E, Amigo ML, Herrera P, Alonso-Domínguez JM, Bernal T, Colorado M, Sayas MJ, Algarra L, Vidriales MB, Rodríguez-Macías G, Vives S, Pérez-Encinas MM, López A, Noriega V, García-Fortes M, Ramos F, Rodríguez-Gutiérrez JI, Costilla-Barriga L, Labrador J, Boluda B, Rodríguez-Veiga R, Martínez-López J, Sanz MA, Montesinos P. Evolving treatment patterns and outcomes in older patients (≥60 years) with AML: changing everything to change nothing? *Leukemia.* 2021 Jun;35(6):1571-1585.
- <sup>11</sup> Hogan H, Perez D, Bell W. Who (Really) are the First Baby Boomers? In: Proceedings from the American Statistical Association Joint Statistical Meetings; 3-7 August 2008; Denver, CO:1009-1016.
- <sup>12</sup> Census Bureau. Projected Age Groups and Sex Composition of the Population: Main Projections Series for the United States, 2017-2060. Washington, DC: Census Bureau; 2018.
- <sup>13</sup> Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011 Jun;11 Suppl 1:S54-9.
- <sup>14</sup> Récher C, Röllig C, Bérard E, Bertoli S, Dumas PY, Tavitian S, Kramer M, Serve H, Bornhäuser M, Platzbecker U, Müller-Tidow C, Baldus CD, Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Martínez-Sánchez P, Arbolí ER, Gil C, Bergua J, Bernal T, de la Fuente Burguera A, Delabesse E, Bidet A, Pigneux A, Montesinos P. Long-term survival after intensive chemotherapy or

---

hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):913-922.

<sup>15</sup> Ferrara F, Candoni A. Leucemia mieloide acuta. *Ematologia in Progress*, 20 Settembre 2018. Accessibile in data 27/07/2022 al sito web: <https://www.ematologiainprogress.it/leucemia-mieloide-acuta/>.

<sup>16</sup> National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Acute Myeloid Leukemia (AML). Vol. 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed 2 October 2019.

<sup>17</sup> Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013;381:484-95.

<sup>18</sup> Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35:418-29.

<sup>19</sup> Feldman EJ. Does therapy-related AML have a poor prognosis, independent of the cytogenetic/molecular determinants? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;24:523-6

<sup>20</sup> Montesinos P, Lorenzo I, Martín G et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93:67-74.

<sup>21</sup> Klco JM, Welch JS, Nguyen TT et al. State of the art in myeloid sarcoma. *Int J Lab Hematol*. 2011; 33:555-65.

<sup>22</sup> Ferrara F, Palmieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66:181-93.

<sup>23</sup> Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121:4287-94.

<sup>24</sup> Ferrara F, Barosi G, Venditti A et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013; *Leukemia*. 2013;27:997-9.

<sup>25</sup> Yates JW, Wallace HJ, Jr., Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973 ;57:485-8.

<sup>26</sup> Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer*. 2017;123(16):3050-3060.

<sup>27</sup> Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Martínez P, et al. Characteristics and treatment strategies of secondary acute myeloid leukemia patients: data from the PETHEMA AML epidemiologic registry. 25th Annual Congress of European Hematology Association (EHA). Online; June 11–14, 2020 (abstr EP583).

<sup>28</sup> Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. 2022 Jun 29; *blood*.2022015850.

<sup>29</sup> Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107:3481-3485.49.

<sup>30</sup> Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, Ravandi F, Kantarjian H, Estey E. Relapse and death during first remission in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93:633-634

<sup>31</sup> Hjort Jakobsen L, Stidsholt Roug A, Kiesbye Øvlisen A, Werenberg Marcher C, Beier Ommen H, Theilgaard-Mönch K, Møller P, Schöllkopf C, Kristensen D, Maria Henriette Naur T, Bøgsted M, Christoffer El-Galaly T, Tang Severinsen M. Temporal changes in survival among adult patients with acute myeloid leukaemia in the period 2000-2016: a Danish population-based study. *Br J Haematol*. 2021 May;193(3):482-487.

<sup>32</sup> Martínez-Cuadrón D, Serrano J, Gil C, Tormo M, Martínez-Sánchez P, Pérez-Simón JA, García-Boyero R, Rodríguez-Medina C, López-Pavía M, Benavente C, Bergua J, Lavilla-Rubira E, Amigo ML, Herrera P, Alonso-Domínguez JM, Bernal T, Colorado M, Sayas MJ, Algarra L, Vidriales MB, Rodríguez-Macías G, Vives S, Pérez-Encinas MM, López A, Noriega V, García-Fortes M, Ramos F, Rodríguez-Gutiérrez JI, Costilla-Barriga L, Labrador J, Boluda B, Rodríguez-Veiga R, Martínez-López J, Sanz MA, Montesinos P. Evolving treatment patterns and outcomes in older patients (≥60 years) with AML: changing everything to change nothing? *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1571-1585.

<sup>33</sup> Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Muller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):61–9.

- 
- <sup>34</sup> Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, Goldstone AH, Milligan DW, Prentice AG, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol*. 2009;145(5):598–605.
- <sup>35</sup> Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422–9.
- <sup>36</sup> Klepin HD, Estey E, Kadia T. More Versus Less Therapy for Older Adults With Acute Myeloid Leukemia: New Perspectives on an Old Debate. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:421-432.
- <sup>37</sup> Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. *Blood*. 2015;126:291-299.
- <sup>38</sup> Di Nardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133:7-17.
- <sup>39</sup> Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481-85
- <sup>40</sup> High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten et al. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON), German AML Study Group (AMLSG), Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235.
- <sup>41</sup> Geriatric Assessment Methods for Clinical Decision making. NIH Consensus Statement Online 1987 Oct Online 19-21 [cited year month day];6(13):1-21.
- <sup>42</sup> Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew WP, Hurria A. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326.
- <sup>43</sup> Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Ellis LR, Levitan D, Pardee TS, Isom S, Powell BL. The feasibility of inpatient geriatric assessment for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Oct;59(10):1837-46.
- <sup>44</sup> Klepin HD, Ritchie E, Major-Elechi B, Le-Rademacher J, Seisler D, Storrick L, Sanford BL, Marcucci G, Zhao W, Geyer SA, BalLAMn KV, Powell BL, Baer MR, Stock W, Cohen HJ, Stone RM, Larson RA, Uy GL. Geriatric assessment among older adults receiving intensive therapy for acute myeloid leukemia: Report of CALGB 361006 (Alliance). *J Geriatr Oncol*. 2020;11(1):107.
- <sup>45</sup> Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, Deangelo DJ, Abel GA, Steensma D, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res*. 2013;37(9):998–1003.
- <sup>46</sup> Scheepers ERM, Vondeling AM, Thielen N et al. Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review. *Haematologica*. 2020; 105: 1484-1493
- <sup>47</sup> Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2595-2603.
- <sup>48</sup> Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23: 2166–72.
- <sup>49</sup> Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. Freire AN, Guerra RO, Alvarado B, Guralnik JM, Zunzunegui J *Aging Health*. 2012 Aug;24(5):863-78.
- <sup>50</sup> Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011 Jan 5;305(1):50-8.
- <sup>51</sup> Min-GJ, Cho BS, Park SS et al. Geriatric assessment predicts nonfatal toxicities and survival for intensely treated older adults with AML *Blood* 2022; 139:1646-58
- <sup>52</sup> Wass M, Hitz F, Schafrath J, Muller-Tidow C, Muller LP. Value of different comorbidity indices for predicting outcome in patients with acute myeloid leukemia. *PLoS One*. 2016;11(10).

- 
- <sup>53</sup> Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;136(4):624–7
- <sup>54</sup> Dhakal P, Shostrom V, Al-Kadhimi ZS, Maness LJ, Gundabolu K, Bhatt VR. Usefulness of Charlson comorbidity index to predict early mortality and overall survival in older patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(12):804–12 e8
- <sup>55</sup> Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia. A project of SIE, SIES and GITMO group on new tool for therapy decision making. *Leukemia* 2013; 27:997-999
- <sup>56</sup> Palmieri R, Othus M, Halpern A, et al. Accuracy of SIE/SIES/GITMO Consensus criteria for unfit to predict early mortality after intensive chemotherapy in adults with AML or other high-grade myeloid neoplasm. *JCO*2020.; 38: 4163-75
- <sup>57</sup> Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, Thiede C, Kramer M, Braess J, Spiekermann K, Haferlach T, Haferlach C, Koschmieder S, Rohde C, Serve H, Wörmann B, Hiddemann W, Ehninger G, Berdel WE, Büchner T, Müller-Tidow C; German Acute Myeloid Leukaemia Cooperative Group; Study Alliance Leukemia Investigators. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet.* 2010 Dec 11;376(9757):2000-8.
- <sup>58</sup> Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, Appelbaum FR, Kantarjian HA, Estey EH. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4417-23.
- <sup>59</sup> Riva M, Molteni A, Cairoli R. A proposal for a novel approach to fitness in the elderly patients: the “NO-Chain” algorithm. *Blood* 2016; 128. 5943
- <sup>60</sup> McGuinness K.M. Institutional decision making: empowering of health system and economic transformation. *Am. Psychol.* 2014;69(8):817–827.
- <sup>61</sup> Rathert C., Wyrwich M.D., Boren S.A. Patient-centered care and outcomes: A systematic review of the literature. *Med. Care Res. Rev.* 2013;70(4):351–379.
- <sup>62</sup> Back AL. Patient-Clinician Communication Issues in Palliative Care for Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Mar 20;38(9):866-876.
- <sup>63</sup> Passalacqua SA. In: *Health Commun.* 6. Suzanne Kurtz, Jonathan Silverman, Juliet Draper., editors. Vol. 24. Oxford, England: Radcliffe Publishing; 2009. Teaching and Learning Communication Skills in Medicine: (2nd ed.). pp. 572–574.
- <sup>64</sup> Maguire P. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ.* 2002;325(7366):697–700
- <sup>65</sup> El-Jawahri A, Nelson-Lowe M, VanDusen H, et al. Patient-clinician discordance in perceptions of treatment risks and benefits in older patients with acute myeloid leukemia. *The Oncol.* 2019;24(2):247–254
- <sup>66</sup> Alam S, Hannon B, Zimmermann C. Palliative Care for Family Caregivers. *J Clin Oncol.* 2020 Mar 20;38(9):926-936.
- <sup>67</sup> El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, et al. Effect of inpatient palliative care on quality of life 2 weeks after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2094–103.
- <sup>68</sup> El-Jawahri A, LeBlanc TW, Kavanaugh A, Webb JA, Jackson VA, Campbell TC, O'Connor N, Luger SM, Gafford E, Gustin J, Bhatnagar B, Walker AR, Fathi AT, Brunner AM, Hobbs GS, Nicholson S, Davis D, Addis H, Vaughn D, Horick N, Greer JA, Temel JS. Effectiveness of Integrated Palliative and Oncology Care for Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Feb 1;7(2):238-245.
- <sup>69</sup> WHO. Palliative care. 2021. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/palliative-care> (accessed Oct 3, 2021)
- <sup>70</sup> Potenza L, Scaravaglio M, Fortuna D, Giusti D, Colaci E, Pioli V, Morselli M, Forghieri F, Bettelli F, Messerotti A, Catellani H, Gilioli A, Marasca R, Borelli E, Bigi S, Longo G, Banchelli F, D'Amico R, L Back A, Efficace F, Bruera E, Luppi M, Bandieri E. Early palliative/supportive care in acute myeloid leukaemia allows low aggression end-of-life interventions: observational outpatient study. *BMJ Support Palliat Care.* 2021 Nov 8:bmj-spacare-2021-002898.
- <sup>71</sup> Hui D, Park M, Liu D, Reddy A, Dalal S, Bruera E. Attitudes and beliefs toward supportive and palliative care referral among hematologic and solid tumor oncology specialists. *Oncologist* 2015; 20: 1326–32

- 
- <sup>72</sup> Wedding U Palliative care of patients with haematological malignancies: strategies to overcome difficulties via integrated care. *Lancet Healthy Longev* 2021 2: e746-53
- <sup>73</sup> Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol* 2017; 18: e543–51
- <sup>74</sup> GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018
- <sup>75</sup> Orsi L, Valenti V, Peruselli C. Presentazione della traduzione del documento di consenso EAPC sulla Pianificazione Anticipata delle Cure. *Riv It Cure Palliative* 2018;20(2):114-124
- <sup>76</sup> NCCN guidelines Older Adult Oncology version 2.2022. Accessibile al sito: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf).
- <sup>77</sup> Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, Noppeney R, Schäfer-Eckart K, Krause SW, Hänel M, Herbst R, Kunzmann V, Einsele H, Jost E, Brümmendorf TH, Scholl S, Hochhaus A, Neubauer A, Sohlbach K, Fransecky L, Kaufmann M, Niemann D, Schaich M, Frickhofen N, Kiani A, Heits F, KrümpeLAmnn U, Kaiser U, Kullmer J, Wass M, Stölzel F, von Bonin M, Middeke JM, Thiede C, Schetelig J, Berdel WE, Ehninger G, Baldus CD, Müller-Tidow C, Platzbecker U, Serve H, Bornhäuser M. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020 Aug 13;136(7):823-830.
- <sup>78</sup> Bertoli S, Bérard E, Huguet F, Huynh A, Tavitian S, Vergez F, Dobbstein S, Dastugue N, Mansat-De Mas V, Delabesse E, Duchayne E, Demur C, Sarry A, Lauwers-Cances V, Laurent G, Attal M, Récher C. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2618-26.
- <sup>79</sup> Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, Kantarjian HM, Estey E. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009 Jan 1;113(1):28-36.
- <sup>80</sup> Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, Lehmann S, Höglund M. Registry ftSA. Impact of treatment delay in acute myeloid leukemia revisited. *Blood. Advances*. 2021;5(3):787–90.
- <sup>81</sup> Roellig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015, 21: 3246-3252
- <sup>82</sup> Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P et al. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high risk hyperleukocytosis. *Am J Hematol* 2009, 84: 381-2
- <sup>83</sup> Pastore F, Pastore A, Wittmann G et al. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML *PLoS ONE* 2014, 9: pe95062
- <sup>84</sup> Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*. 2014;38(4):460–468.
- <sup>85</sup> Bewersdorf JP, Giri S, TallAMn MS, Zeidan AM, Stahl M. Leukapheresis for the management of hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia—a systematic review and meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(10):2360–2369.
- <sup>86</sup> Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jun;31(6):697-712.
- <sup>87</sup> Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354.
- <sup>88</sup> CD Bloomfield, D Lawrence, JC Byrd, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*, 58 (1998), pp. 4173-4179
- <sup>89</sup> S Miyawaki, S Ohtake, S Fujisawa, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study. *Blood*, 117 (8) (2011), pp. 2366-2372
- <sup>90</sup> Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, Huijgens PC, Maertens J, Gratwohl A, Schaafsma R, Schanz U, Graux C, Schouten HC, Ferrant A, Bargetzi M, Fey MF, Löwenberg B; Dutch-Belgian Hemato-

---

Oncology Cooperative Group (HOVON); Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011 Dec 1;118(23):6037-42.

<sup>91</sup> Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, Tettero JM, Bachas C, Baer C, Béné MC, Bücklein V, Czyz A, Denys B, Dillon R, Feuring-Buske M, Guzman ML, Haferlach T, Han L, Herzig JK, Jorgensen JL, Kern W, Konopleva MY, Lacombe F, Libura M, Majchrzak A, Maurillo L, Ofran Y, Philippe J, Plesa A, Preudhomme C, Ravandi F, Roumier C, Subklewe M, Thol F, van de Loosdrecht AA, van der Reijden BA, Venditti A, Wierzbowska A, Valk PJM, Wood BL, Walter RB, Thiede C, Döhner K, Roboz GJ, Cloos J. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021 Dec 30;138(26):2753-2767.

<sup>92</sup> Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-1291.

<sup>93</sup> Thomas Cluzeau, Roberto M. Lemoli, James McCloskey, et al. Measurable Residual Disease in High-Risk Acute Myeloid Leukemia. *Cancers*, 2022, 14, 1278. <https://doi.org/10.3390/cancers14051278>

<sup>94</sup> Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia With Venetoclax and Azacitidine. *JCO*, 2022 Mar 10;40(8):855-865.

<sup>95</sup> Abhishek Maiti, Courtney D. DiNardo, Sa A. Wang, et al. Prognostic value of measurable residual disease after venetoclax and decitabine in acute myeloid leukemia. *Blood Advances*, 2021 13 APRIL, VOLUME 5, NUMBER 7 pp 1876-1883.

<sup>96</sup> Ing S. Tiong, Richard Dillon, Adam Ivey, et al. Venetoclax induces rapid elimination of NPM1 mutant measurable residual disease in combination with low-intensity chemotherapy in acute myeloid leukaemia. *BJH*, 2021, 192, 1026–1030.

<sup>97</sup> DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617-629.

<sup>98</sup> Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *NEJM*, 2020 Dec 24;383(26):2526-2537.

<sup>99</sup> Gail J Roboz, Farhad Ravandi, Andrew H Wei, et al. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. *Blood*, 2022 Apr 7;139(14):2145-2155.

<sup>100</sup> Phelan R, Arora M, Chen M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides. 2020. <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>

<sup>101</sup> Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485.

<sup>102</sup> Russell NH, Hills RK, Thomas A, et al. Outcomes of older patients aged 60 to 70 years undergoing reduced intensity transplant for acute myeloblastic leukemia: results of the NCRI acute myeloid leukemia 16 trial. *Haematologica*. 2021. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279010>

<sup>103</sup> Rashidi A, Ebadi M, Colditz GA, DiPersio JF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):651-657.

<sup>104</sup> Ringdén O, Boumendil A, Labopin M, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients age >69 years with acute myelogenous leukemia: on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019;25(10):1975-1983.

<sup>105</sup> Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2007;109(4):1395-1400.

<sup>106</sup> Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e427-e436.

<sup>107</sup> Ustun C, Le-Rademacher J, Wang H-L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*. 2019;33(11):2599-2609.

- 
- <sup>108</sup> Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II study of allogeneic transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission using a reduced-intensity conditioning regimen: results from Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(35):4167-4175.
- <sup>109</sup> Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA*. 2011;306(17):1874-1883.
- <sup>110</sup> Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2091-101.
- <sup>111</sup> Malagola M, Polverelli N, Rubini V, Martino M, Patriarca F, Bruno B, Giaccone L, Grillo G, Bramanti S, Bernasconi P, De Gobbi M, Natale A, Terruzzi E, Olivieri A, Chiusolo P, Carella AM, Casini M, Nozzoli C, Mazza P, Bassi S, Onida F, Vacca A, Falcioni S, Luppi M, Iori AP, Pavone V, Skert C, Carluccio P, Borghero C, Proia A, Selleri C, Sacchi N, Mammoliti S, Oldani E, Ciceri F, Russo D, Bonifazi F. GITMO Registry Study on Allogeneic Transplantation in Patients Aged  $\geq 60$  Years from 2000 to 2017: Improvements and Criticisms. *Transplant Cell Ther*. 2022 Feb;28(2):96.e1-96.e11.
- <sup>112</sup> Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912-2919.
- <sup>113</sup> Sorror ML, Appelbaum FR. Risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation for older adults with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(5):547-562.
- <sup>114</sup> Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(29):3249-3256.
- <sup>115</sup> Shouval R, Fein JA, Cho C, et al. The Simplified Comorbidity Index (SCI) - a new tool for prediction of non-relapse mortality in allogeneic HCT. *Blood Adv*. 2022;6(5):1525-1535.
- <sup>116</sup> Luft T, Benner A, Terzer T, et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(3):553-561.
- <sup>117</sup> Ombres R, des Bordes JKA, Papat UR, et al. Serial frailty assessments following allogeneic stem cell transplant in older adults: a pilot study. *J Geriatr Oncol*. 2022;13(2):194-199.
- <sup>118</sup> Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2014;99(8):1373-1379.
- <sup>119</sup> Kennedy VE, Olin RL. Haematopoietic stem-cell transplantation in older adults: geriatric assessment, donor considerations, and optimisation of care. *Lancet Haematol*. 2021;8(11):e853-e861. 59.
- <sup>120</sup> Wildes TM, Artz AS. Characterize, optimize, and harmonize: caring for older adults with hematologic malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2021;41:1-9.
- <sup>121</sup> Lin RJ, Elko TA, Devlin SM, et al. Impact of geriatric vulnerabilities on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):157-164.
- <sup>122</sup> Sorror ML, Estey E. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in older adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):21-33.
- <sup>123</sup> Odejide OO, Cronin AM, Earle CC, Tulskey JA, Abel GA. Why are patients with blood cancers more likely to die without hospice? *Cancer*. 2017;123(17):3377-3384.
- <sup>124</sup> LeBlanc TW, Egan PC, Olszewski AJ. Transfusion dependence, use of hospice services, and quality of end-of-life care in leukemia. *Blood*. 2018;132(7):717-726.
- <sup>125</sup> Fletcher SA, Cronin AM, Zeidan AM, et al. Intensity of end-of-life care for patients with myelodysplastic syndromes: Findings from a large national database. *Cancer*. 2016;122(8):1209-1215.
- <sup>126</sup> Cartoni, C., Breccia, M., Giesinger, J. M., Baldacci, E., Carmosino, I., Annechini, G., ... & Efficace, F. (2021). Early palliative home care versus Hospital Care for Patients with hematologic malignancies: a cost-effectiveness study. *Journal of Palliative Medicine*, 24(6), 887-893.

- 
- <sup>127</sup> Efficace F, Ke Luft T, Benner A, Terzer T, et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):553-561. mmler G, Vignetti M, Mandelli F, Molica S, Holzner B. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials - a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making. *Eur J Cancer.* 2008 Jul;44(11):1497-506.
- <sup>128</sup> Moller T, Adamsen L, Appel C, Welinder P, Stage M, Jarden M, et al. Health related quality of life and impact of infectious comorbidity in outpatient management of patients with acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(10):1896–904.
- <sup>129</sup> Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss R V., Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care.* 2004;8(5(5):R291-8
- <sup>130</sup> Mabrey FL, Gardner KM, Dorcy KS, Perdue A, Smith HA, Davis AM, et al. Outpatient intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood Adv.* 2020;4(4):611–6.
- <sup>131</sup> Papayannidis C, Nanni J, Cristiano G, Marconi G, Sartor C, Parisi S, Zannoni L, Saed R, Ottaviani E, Bandini L, Testoni N, Baldazzi C, Solli V, Ricci P, Di Giovanni Bezzi C, Abd-Alatif R, Stanzani M, Paolini S, Cavo M, Curti A. Impact of infectious comorbidity and overall time of hospitalization in total outpatient management of acute myeloid leukemia patients following venetoclax and hypomethylating agents. *Eur J Haematol.* 2022 Jun;108(6):449-459.
- <sup>132</sup> Jonas BA, Pollyea DA. How we use venetoclax with hypomethylating agents for the treatment of newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33(12):2795–804.
- <sup>133</sup> Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291–9.
- <sup>134</sup> Pelcovits A, Moore J, Bakow B, Niroula R, Egan P, Reagan JL Tumor lysis syndrome risk in outpatient versus inpatient administration of venetoclax and hypomethylators for acute myeloid leukemia. *Support Care Cancer.* 2021 Sep;29(9):5323-5327.
- <sup>135</sup> 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
- <sup>136</sup> DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
- <sup>137</sup> Winters AC, Gutman JA, Purev E, Nakic M, Tobin J, Chase S, Kaiser J, Lyle L, Boggs C, Halsema K, Schowinsky JT, Rosser J, Ewalt MD, Siegele B, Rana V, Schuster S, Abbott D, Stevens BM, Jordan CT, Smith C, Pollyea DA. Real-world experience of venetoclax with azacitidine for untreated patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2019 Oct 22;3(20):2911-2919.
- <sup>138</sup> Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977–987PMID : 16148283.
- <sup>139</sup> Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979–995PMID : 15968013.
- <sup>140</sup> Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, Ceppi M, Bruzzi P, Viscoli C; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018 Jan;76(1):20-37. doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.009.
- <sup>141</sup> Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, et al Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):4043-4049. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000930.
- <sup>142</sup> Lee R, Cho SY, Lee DG, Choi H, Park S, Cho BS, Kim YJ, Kim HJ. Infections of Venetoclax-Based Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: Rationale for Proper Antimicrobial Prophylaxis. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 14;13(24):6285.
- <sup>143</sup> Stemler J, de Jonge N, Skoetz N, Antifungal prophylaxis in adult patients with acute myeloid leukaemia treated with novel targeted therapies: a systematic review and expert consensus recommendation from the European Hematology Association. *Lancet Haematol.* 2022 May;9(5):e361-e373. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00073-4.
- <sup>144</sup> Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, ULLAMn AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59. doi: 10.1056/NEJMoa061094

- 
- <sup>145</sup> Center for Drug Evaluation and Research. NDA 208573— VENCLEXTA (Venetoclax): clinical pharmacology and biopharmaceutics review. 2016. Accessibile in data 27/07/22 al sito: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/208573Orig1s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208573Orig1s000ClinPharmR.pdf)
- <sup>146</sup> 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
- <sup>147</sup> Heuser M, Smith BD, Fiedler W, Sekeres MA, Montesinos P, Leber B, Merchant A, Papayannidis C, Pérez-Simón JA, Hoang CJ, O'Brien T, Ma WW, Zeremski M, O'Connell A, Chan G, Cortes JE. Clinical benefit of glasdegib plus low-dose cytarabine in patients with de novo and secondary acute myeloid leukemia: long-term analysis of a phase II randomized trial. *Ann Hematol*. 2021 May;100(5):1181-1194. doi: 10.1007/s00277-021-04465-4
- <sup>148</sup> Higgins, J. P., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., & Sterne, J. A. (2019). Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 205-228.
- <sup>149</sup> Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, WillAMn CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, TalLAMn MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD; International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4642-9.
- <sup>150</sup> Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Röllig C, Sierra J, Stein EM, TalLAMn MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022 Jul 7;blood.2022016867. doi: 10.1182/blood.2022016867
- <sup>151</sup> Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2015 May;68(5):597-600.