



## Linee Guida

# GESTIONE DELLA TOSSICITA' EMATOPOIETICA IN ONCOLOGIA

Edizione 2021

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**  
**Roma, 25 gennaio 2022**

<b>Coordinatore</b>	Marco Danova Oncologo Medico		Medicina Interna e Oncologia Medica - ASST di Pavia e Università Pavia
<b>Segretario</b>	Andrea Antonuzzo Oncologo Medico		Oncologia Medica SSN – Polo Oncologico AOUP - Pisa
<b>Membri del panel di esperti</b>	Federica Zoratto Oncologo Medico		Oncologia Medica - Ospedale Santa Maria Goretti, ASL Latina
	Marianna Turrini Oncologo Medico		Oncologia Medica – Ospedale Valdarno, Arezzo
	Paolo Pronzato Oncologo Medico		Oncologia Medica - A.O.U. San Martino IRCCS - IST – Genova
	Andrea Sbrana Oncologo Medico		Oncologia Medica Univ – Polo Oncologico AOUP – Pisa
	Antonino Carmelo Tralongo Oncologo Medico		Oncologia Medica Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese - Università di Pavia
<b>Revisori</b>	Roberto M. Lemoli	SIE	Ematologia Ospedale Policlinico S. Martino, Genova
	Lucia Del Mastro		Breast Unit, Ospedale Policlinico San Martino, Genova – Università degli Studi di Genova
<b>Gruppo metodologico</b>	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>ALTA</b> ↓	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Forte a favore</b>

### (1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Certezza delle Prove</b>
La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Certezza globale delle prove: .....</b>

**CONFLITTO DI INTERESSE**

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>MODERATA</b>	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY</b>		

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it).

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

I fattori di crescita ematopoietici e la terapia trasfusionale costituiscono un supporto fondamentale per l’oncologo medico nel trattamento della citopenia da chemioterapia.

Il corretto utilizzo di questi presidi terapeutici sia a scopo profilattico che terapeutico riveste un ruolo di primaria importanza in termini di riduzione di morbidità, mortalità e costi. Sulla base di queste considerazioni è nata nel 2003 l’esigenza di stilare delle linee-guida da parte dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), di cui la presente versione rappresenta l’aggiornamento.

La stesura delle presenti linee guida, riguardanti la neutropenia e l’anemia indotte dalla chemioterapia antitumorale, è, come nelle precedenti edizioni, in linea con le raccomandazioni pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche (American Society of Clinical Oncology – ASCO, National Comprehensive Cancer Network – NCCN, European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC,

---

European Society for Medical Oncology – ESMO).

Alla fine del documento sono riportati la stringa utilizzata per la ricerca sistematica delle evidenze e il diagramma di flusso della selezione delle evidenze a supporto della raccomandazione.

Le linee guida AIOM non prendono in considerazione la piastrinopenia chemio indotta, per la quale non sono disponibili a tutt'oggi farmaci/fattori di crescita di provata efficacia. Mentre per quanto riguarda altre forme di piastrinopenia, in particolare quelle autoimmuni, sono stati resi disponibili nuovi farmaci, la trasfusione di piastrine eterologhe, quando effettivamente necessaria, resta l'unico presidio terapeutico per la piastrinopenia indotta da trattamenti antitumorali.

Inoltre, le presenti linee guida non includono raccomandazioni per alcune condizioni specifiche in ambito ematologico (mielodisplasie, leucemie acute, trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche) e per pazienti pediatrici.

Vengono presi in considerazione anche i G-CSFs e le eritropoietine biosimilari che, costituiscono oggi importanti opportunità per migliorare l'accesso alle cure in campo oncologico.

## Indice

<b>La neutropenia chemio-indotta</b> .....	<b>8</b>
Figure .....	8
Introduzione .....	11
Quesito 1: Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi primaria con GSF e con quale formulazione? .....	13
Quesito 2: Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi secondaria con GSF e con quale formulazione? .....	15
Quesito 3: Il trattamento del paziente neutropenico febbrile prevede l'utilizzo di G-CSF e nel caso, quale formulazione? .....	17
Quesito 4: Considerando diverse situazioni cliniche, per quanto tempo va somministrato il GCSF? .....	19
Quesito 5: Nei pazienti a rischio di neutropenia febbrile è raccomandabile un GCSF long-acting rispetto a uno giornaliero? .....	20
Bibliografia .....	23
<b>L'anemia nel paziente neoplastico</b> .....	<b>25</b>
Figure .....	25
Introduzione .....	32
Quesito 1: Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia è indicato l'uso degli ESA? .....	37
Quesito 2: Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti sottoposti a chemioterapia che necessitano di correzione immediata dell'anemia? .....	38
Quesito 3: Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia ad intento curativo è raccomandabile il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)? .....	40
Quesito 4: Nei pazienti con carenza marziale quale supporto di ferro deve essere associato alla terapia con ESA? .....	43
Bibliografia .....	46

*Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)*

*Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*

*Appendice 3: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche.*

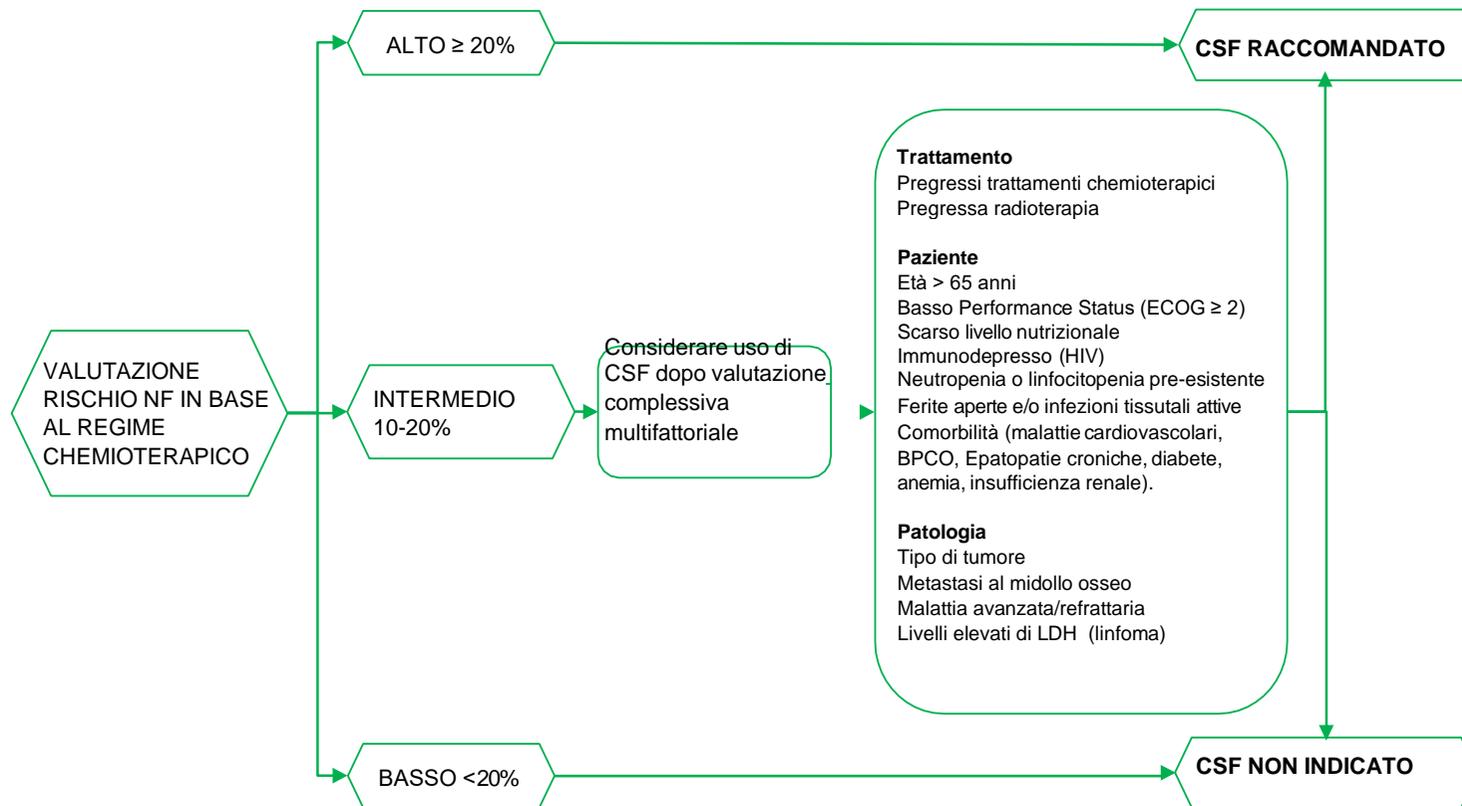
*Appendice 4: Commenti dei revisori esterni*

*Appendice 5: Conflitti di interesse*

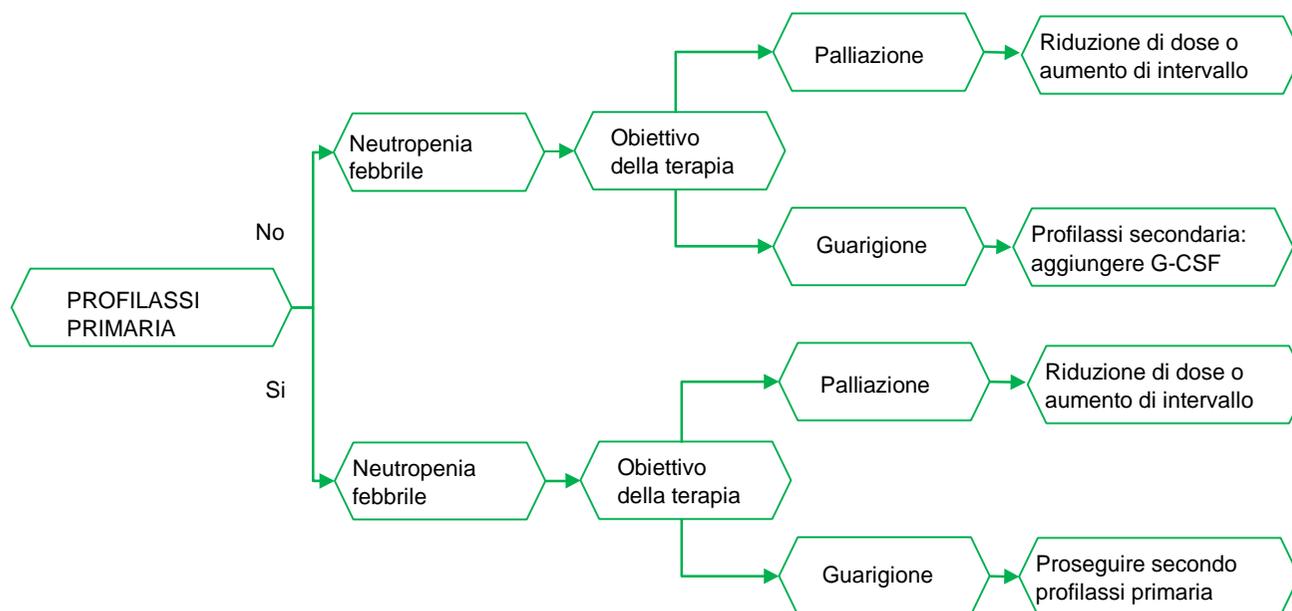
## La neutropenia chemio-indotta

Figure

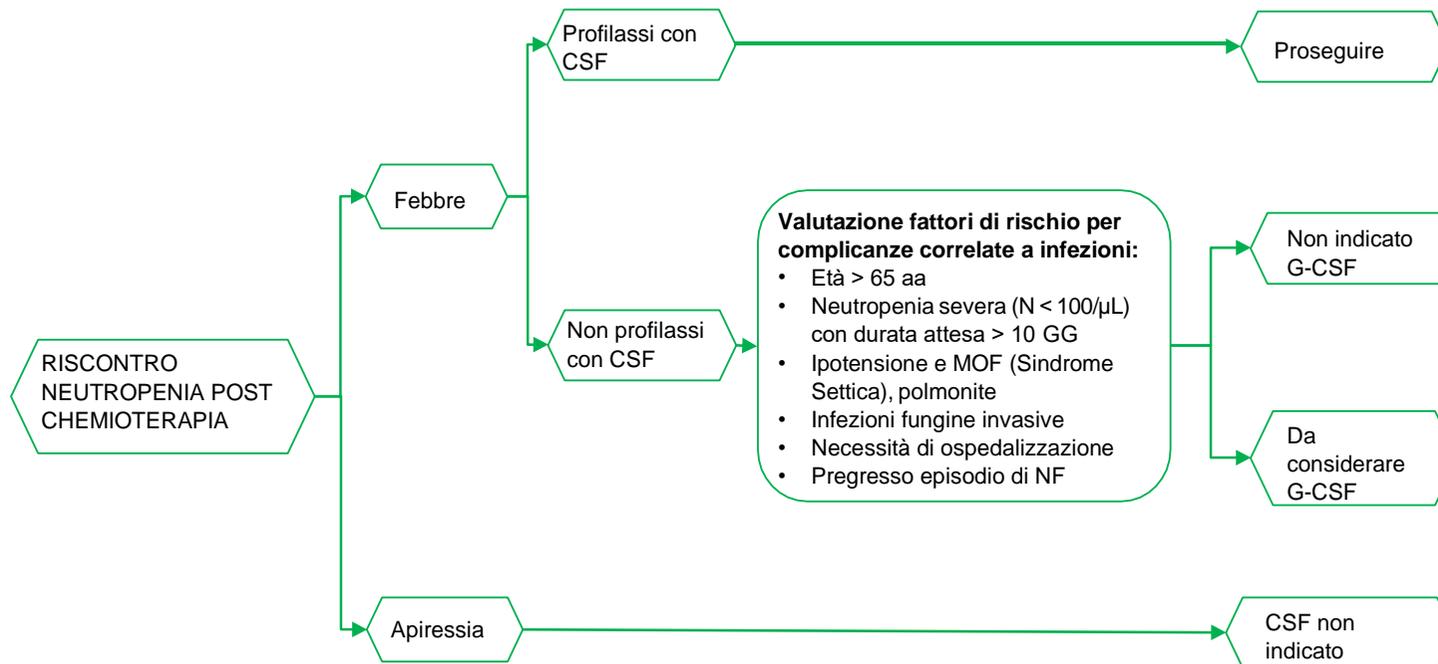
FIGURA 1: PROFILASSI PRIMARIA (prima del I Ciclo di CT)



**FIGURA 2: PROFILASSI SECONDARIA**  
(valutazione prima del ii ciclo e ad ogni successivo ciclo di chemioterapia)



**FIGURA 3: USO TERAPEUTICO DEL G-CSF**



## Introduzione

La terapia citotossica antitumorale sopprime il sistema ematopoietico alterando i meccanismi di difesa dell'ospite e limitando la dose di chemioterapia che può essere tollerata. La neutropenia è una complicanza grave e frequente nei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici mielosoppressivi. Il paziente neoplastico in trattamento chemioterapico e/o radioterapico è quindi esposto a un rischio infettivo per il ridotto numero di neutrofili che rappresentano la prima linea di difesa dell'organismo. Il grado di neutropenia, definito secondo i criteri di tossicità NCI (NCI-CTCAE versione 4.2, Tabella 1), e la sua durata determinano il rischio d'infezioni e sono associate a riduzioni e/o ritardi del trattamento antitumorale che possono compromettere l'efficacia del trattamento e la prognosi del paziente (1).

La neutropenia e le complicanze a essa correlate rappresentano quindi una delle principali tossicità dose-limitanti della chemioterapia. La più rilevante complicanza della neutropenia è la neutropenia febbrile (NF), che è definita da rialzo termico  $>38.5^{\circ}\text{C}$  per una durata superiore ad un'ora, oppure da rialzo termico pari a  $38^{\circ}\text{C}$  per tre misurazioni consecutive alla distanza di un'ora dall'altra, in presenza di una conta dei neutrofili  $<500/\mu\text{L}$  o  $<1000/\mu\text{L}$  con prevedibile declino  $<500/\mu\text{L}$  nelle successive 48 ore. La neutropenia febbrile (NF) è ancora oggi associata ad importante morbilità/ mortalità e a costi elevati (2). Il rischio diretto di mortalità associato a NF è stimato essere del 9.5% (3).

Il fattore di crescita mieloide attualmente disponibile in Italia per uso clinico è il G-CSF (granulocyte colony stimulating factor). Esistono quattro formulazioni di G-CSF ricombinante: il **filgrastim**, non glicosilato (di cui sono disponibili diverse molecole biosimilari), il **lenograstim**, glicosilato, il **pegfilgrastim** (di cui è disponibile dal 2019 il biosimilare) formulazione peghilata di filgrastim (4) e il **lipegfilgrastim**, formulazione glicopeghilata di filgrastim (5). Rispetto a filgrastim e lenograstim, che hanno un'emivita plasmatica breve (3-4 ore), **pegfilgrastim** e **lipegfilgrastim** hanno un'emivita plasmatica molto più lunga, il legame competitivo con i recettori specifici sulla superficie cellulare delle cellule ematopoietiche garantisce un meccanismo di auto-regolazione in funzione della conta dei neutrofili e consente una singola somministrazione del farmaco per ciclo chemioterapico (5-7).

Tutte le informazioni disponibili, soprattutto le migliaia di casi della pratica clinica non fanno emergere differenze né in termini di sicurezza né di efficacia se confrontate con le casistiche storiche.

Allo stato attuale, le evidenze circa l'equivalenza tra filgrastim biosimilare e prodotti originatori includono le sequenze amminoacidiche identiche o molto simili, con produzione in *Escherichia Coli* (8); risultati di studi su pazienti e volontari sani (9);

in pazienti neutropenici (10-11).

Analogamente le evidenze circa tra pegfilgrastim e biosimilare includono studi preclinici e clinici (Assessment report EMA/595848/2018).

Il G-CSF è solitamente ben tollerato. L'effetto collaterale più frequente è il dolore osseo, significativamente più frequente rispetto ai controlli (12), variabile dal 15% al 39% dei pazienti. Altri effetti collaterali includono la riacutizzazione di condizioni infiammatorie, rash occasionali e la sindrome di Sweet (13). Da un punto di vista degli esami ematici, è possibile registrare una modesta riduzione nel numero di piastrine, aumento dei livelli serici di LDH, dell'acido urico e della fosfatasi alcalina. È segnalato un possibile rischio di leucosi acuta mieloide o mielodisplasia in donne che ricevono G-CSF dopo chemioterapia adiuvante per carcinoma della mammella (14-15).

La tollerabilità delle varie formulazioni di G-CSF è sovrapponibile (67).

**Quesito 1: Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi primaria con GSF e con quale formulazione?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono state incluse quattro revisioni sistematiche (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Per profilassi primaria s'intende l'utilizzo del G-CSF dal primo ciclo di chemioterapia. Questa modalità di somministrazione ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di NF e di morte in pazienti sottoposti a chemioterapia. Nella revisione sistematica di Renner 2012 sono stati inclusi otto RCT che hanno coinvolto 2156 pazienti con diversi stadi di neoplasia al seno e sottoposte a diversi regimi di chemioterapia. Gli studi sono stati eseguiti tra il 1995 e il 2008. Nella maggior parte degli studi, i regimi di chemioterapia avevano un rischio di FN che era al di sotto della soglia alla quale le attuali linee guida raccomandano la profilassi primaria di routine con i GSF.

L'uso dei GSF ha ridotto significativamente la proporzione di pazienti con NF (RR 0,27; 95% CI da 0,11 a 0,70);

Inoltre, una riduzione significativa della mortalità precoce è stata osservata nei pazienti trattati con GSF rispetto al placebo o a nessun trattamento (RR 0,32; 95% CI da 0,13 a 0,77). Per la mortalità legata all'infezione, non ci sono state differenze significative tra il GSF e i gruppi di controllo (RR 0,14; 95% CI 0,02 a 1,29). Nei pazienti trattati con GSF, il rischio di ospedalizzazione è stato significativamente ridotto (RR 0,14; 95% CI da 0,06 a 0,30) così come l'uso di antibiotici per via endovenosa. (RR 0,35; 95% CI da 0,22 a 0,55; NNTB 18). I rischi di neutropenia grave, infezione grave o di non mantenere la dose programmata di chemioterapia non differiscono tra i gruppi trattati con GSF e quelli di controllo (16).

La revisione sistematica e metanalisi di Cooper del 2011 è andata a valutare l'efficacia dei G-CSF (pegfilgrastim, filgrastim o lenograstim) nel ridurre l'incidenza della FN negli adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi o linfoma. Sono stati inclusi 20 studi che hanno confrontato la profilassi primaria con G-CSF verso nessuna profilassi ed in particolare: cinque studi hanno valutato pegfilgrastim, dieci filgrastim e cinque lenograstim. Tutti e tre i G-CSF hanno ridotto significativamente l'incidenza di NF, con rischi relativi di 0,30 (95% CI: 0,14 a 0,65) per pegfilgrastim, 0,57 (95% CI: 0,48 a 0,69) per filgrastim, e 0,62 (95% CI: da 0,44 a 0,88) per lenograstim. Nel complesso, il rischio relativo di NF per qualsiasi profilassi primaria con G-CSF

rispetto a nessuna profilassi G-CSF primaria era 0,51 (95% CI 0,41 a 0,62). In termini di confronti tra diversi G-CSF, cinque studi hanno confrontato pegfilgrastim con filgrastim. L'incidenza di NF era significativamente più bassa per pegfilgrastim rispetto a filgrastim, con un

Rischio relativo di 0,66 (95% CI: da 0,44 a 0,98) (17).

Lyman 2013 hanno condotto una revisione sistematica di 61 studi randomizzati che confrontavano l'impiego di chemioterapia con o senza il supporto di G-CSF in profilassi primaria, riportando un riduzione del rischio relativo di morte per ogni causa nei pazienti trattati con G-CSF rispetto ai controlli, con una riduzione assoluta del rischio di morte pari al -3.2% (-2.1% to -4.2%,  $p < 0.001$ ) (18).

La recente metanalisi di Wang et al ha confermato il beneficio in termini di rischio di NF dall'aggiunta di terapia con pegfilgrastim, filgrastim o lenogastim (19).

**Limiti:** imprecisione dovuta al basso numero di pazienti valutabili per ogni esito.

Nel caso in cui il rischio ipotizzato di NF sia compreso tra il 10 e il 20%, l'utilizzo del G-CSF dipende da una valutazione più complessa che considera anche le caratteristiche cliniche del paziente e della patologia, che

La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore 10% non è raccomandata (20-21) (Figura 1).

**Bilancio beneficio/danno:** in conclusione, la profilassi primaria con G-CSF andrebbe presa in considerazione in tutti i pazienti che ricevano una chemioterapia con elevato rischio di NF (NF > 20%).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Il G-CSF dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in profilassi primaria in pazienti che ricevono chemioterapia ad alto rischio di NF (>20%) (16-19).	<b>Forte a favore</b>
√	L'utilizzo del G-CSF in caso di un rischio di NF compreso tra il 10 e il 20% dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in presenza di fattori di rischio paziente dipendente (età, comorbidità etc.). Questi vanno riconsiderati a ogni ciclo di trattamento.	
√	La profilassi primaria nei pazienti con rischio ipotizzato di NF inferiore 10% non dovrebbe essere presa in considerazione	
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 2: Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi secondaria con GSF e con quale formulazione?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi osservazionali ed un RCT (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Lo studio pubblicato da Haim Nissim nel 2005, a singolo braccio, prospettico ha incluso un campione di 51 pazienti trattati con intento curativo o di lungo-sopravvivenza, che hanno sviluppato un episodio di neutropenia febbrile dopo precedente ciclo di chemioterapia, non complicata da setticemia o infezioni potenzialmente fatali, e con completo recupero della tossicità midollare all'inizio del successivo ciclo. Ai pazienti è stato somministrato filgrastim 300 o 480 µg/die (a seconda del peso del paziente, inferiore o superiore a 78 kg) per 10 giorni (o più a lungo se la conta neutrofila inferiore a 1500/mm<sup>3</sup> al 10° giorno di filgrastim) in associazione alla ripresa della chemioterapia al medesimo dosaggio. L'obiettivo era quello di valutare l'Incidenza di neutropenia febbrile o infezione durante i primi due cicli effettuati con supporto di G-CSF. I risultati hanno evidenziato che 8 pazienti (16%) hanno sviluppato neutropenia febbrile dopo il primo ciclo con G-CSF e 4 pazienti sui 41 che hanno ricevuto il secondo ciclo a dosaggio pieno con supporto di G-CSF (10%) hanno sviluppato neutropenia febbrile dopo questo secondo ciclo. In totale, 20 pazienti (39%) hanno sviluppato dolori muscolo-scheletrici, che non hanno però richiesto sospensione di G-CSF (22).

**Limiti:** disegno dello studio, piccolo campione di pazienti inclusi nello studio, gruppo eterogeneo di pazienti in termini di tumore primitivo (carcinoma mammario, linfoma di Hodgkin) e di tipo di chemioterapia.

Un altro studio osservazionale, prospettico a singolo braccio, pubblicato nel 2010 e condotto da Gupta Seema, ha analizzato 52 pazienti trattati con intento curativo o di lungo-sopravvivenza, che hanno sviluppato un episodio di neutropenia febbrile richiedente infusione di antibiotici per via endovenosa dopo precedente ciclo di chemioterapia, non complicata da setticemia o infezioni potenzialmente fatali (con esclusione anche di pazienti con neutropenia prolungata), e con completo recupero della tossicità midollare all'inizio del successivo ciclo, con l'obiettivo di valutare il ruolo del filgrastim 300 o 480 µg/die (a seconda del peso del paziente, inferiore o superiore a 60 kg) per 10 giorni (o più a lungo se la conta neutrofila inferiore a 1500/mm<sup>3</sup> al 10° giorno di

filgrastim) in associazione alla ripresa della chemioterapia al medesimo dosaggio, sulla durata dell'ospedalizzazione (come endpoint primario), i giorni di terapia antibiotica, incidenza di febbre e tempo di risoluzione, riduzione di dose di CT, ritardo di dose di CT e incidenza di eventi avversi dopo CT (come endpoint secondario). I risultati hanno evidenziato che la durata dell'ospedalizzazione, della febbre, della terapia antibiotica e del tempo di recupero della conta neutrofila si riducevano in maniera statisticamente significativa con la progressione del numero di cicli somministrati (23).

**Limiti:** piccolo campione di pazienti inclusi nello studio, gran parte dei dati presentati, tra cui l'endpoint primario, sono riportati in maniera grafica senza esplicitazione di valori numerici.

Infine un RCT multicentrico, pubblicato nel 2015, su un campione di 407 pazienti (203 nel braccio standard e 204 nel braccio sperimentale) affetti da carcinoma mammario invasivo in stadio precoce trattati con chemioterapia a scopo adiuvante o neo-adiuvante che avessero sviluppato almeno un evento neutropenico (inteso come sepsi neutropenica o neutropenia che provocasse una riduzione o un ritardo della dose di CT) a seguito di un precedente ciclo di chemioterapia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere nel braccio sperimentale: filgrastim 5 µg/kg dal giorno 3 al giorno 9 del ciclo di chemioterapia (il giorno 1 era considerato l'ultimo giorno di somministrazione di chemioterapico) o pegfilgrastim 6 mg somministrato 24 ore dopo il termine del ciclo di CT e nel braccio di controllo la sola CT.

Gli endpoint primari erano la proporzione di pazienti che ricevevano una dose intensity  $\geq 85\%$  di quella pianificata e la proporzione di pazienti che sviluppavano un evento neutropenico (inteso come sepsi neutropenica o neutropenia che provocasse una riduzione o un ritardo della dose di CT). Endpoint secondario era il tasso di tossicità nei due bracci.

I risultati hanno evidenziato che l'utilizzo di G-CSF ha permesso il mantenimento di una dose intensity  $\geq 85\%$  nel 75,1% dei pazienti del braccio sperimentale a fronte del 50% del braccio standard (OR 3.02, 95%CI 1.98-4.61). Gli eventi neutropenici hanno avuto un'incidenza del 18,2% nel braccio sperimentale versus 65,7% del braccio standard (OR 0.11, 95%CI 0.07-0.18). Il tasso di tossicità nei due bracci era sostanzialmente comparabile (24).

**Limiti:** non è specificata la modalità di randomizzazione e l'allocation concealment (selection bias non chiaro).

Lo studio non è in cieco (performance bias) per quanto riguarda gli eventi di tossicità.

**Bilancio beneficio/danno:** In base alle evidenze riportate sembra che la somministrazione del G-CSF in profilassi secondaria sia efficace e sicura. Per cui, in tutti i pazienti che abbiano sperimentato un precedente episodio di NF, laddove la riduzione di dose non sia un'opzione raccomandabile, può essere presa in considerazione una terapia profilattica con G-CSF ad ogni successivo ciclo di terapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	A seguito di un episodio di neutropenia febbrile, l'utilizzo di G-CSF in profilassi secondaria può essere preso in considerazione in tutti quei casi in cui non sia indicata una riduzione di dose di chemioterapia (22-24).	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 3: Il trattamento del paziente neutropenico febbrile prevede l'utilizzo di G-CSF e nel caso, quale formulazione?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text, è stata inclusa tre revisioni sistematiche (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Per uso terapeutico si intende l'utilizzo del G-CSF durante un episodio di neutropenia G4.

La revisione sistematica di Berghmans 2002, condotta valutando 8 studi randomizzati, ha dimostrato non esserci nessun vantaggio in mortalità dall'aggiunta di G-CSF alla terapia antibiotica in pazienti con NF (25).

Anche Clark e colleghi, in una metanalisi nel 2005, comprendente 13 studi randomizzati che confrontavano, in pazienti con NF, il trattamento con G-CSF e antibiotici ai soli antibiotici, hanno dimostrato che la mortalità complessiva non veniva significativamente ridotta dall'uso di G-CSF. I pazienti trattati con G-CSF avevano però una ospedalizzazione più breve (HR 0.63 IC95% 0.49-0.42 p .0006) ed un tempo ridotto per il recupero dei neutrofili (HR 0.32 IC95% 0.23-0.46 p<.00001 ) (26).

La revisione sistematica condotta da Mhaskar nel 2014, ha incluso 1553 pazienti ed ha confermato che l'aggiunta del G-CSF alla terapia antibiotica, in pazienti con NF, non ha determinato un beneficio in termini di riduzione di mortalità, ma ha ridotto i tempi di ospedalizzazione e ha garantito un più rapido recupero dei valori

dei neutrofili (27).

La mortalità globale non sembra beneficiare dall'uso di G-CSF più antibiotici rispetto ai soli antibiotici (HR=0,74; 95%CI 0,47 - 1,16); 13 RCT; 1335 partecipanti). Un risultato simile è stato osservato per la mortalità correlata alle infezioni (HR=0,75; 95% CI 0,47 - 1,20); 10 RCT; 897 partecipanti). I pazienti che hanno ricevuto G-CSF più antibiotici avevano minor probabilità di venire ricoverati in ospedale per più di 10 giorni (RR=0,65; 95% CI 0,44-0,95); 8 RCT; 1221 partecipanti) un più rapido recupero dei neutrofili (RR=0,52; IC 95% 0,34 - 0,81); 5 RCT; 794 partecipanti) rispetto ai pazienti trattati con i soli antibiotici. Allo stesso modo, i pazienti che ricevevano CSF più antibiotici avevano una durata più breve della neutropenia (SMD=-1,70; IC 95% -2,65 a -0,76); 9 RCT; 1135 partecipanti), recupero più rapido dalla febbre (SMD=-0,49; IC 95% da -0,90 a -0,09); 9 RCT; 966 partecipanti) e durata più breve dell'uso di antibiotici (SMD=-1,50; 95% CI da -2,83 a -0,18); 3 RCT; 457 partecipanti) rispetto ai partecipanti che ricevevano solo antibiotici. Non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di tromboembolismo venoso profondo (RR=1,68; 95% CI 0,72-3,93); 4 RCT; 389 partecipanti) in individui trattati con G-CSF più antibiotici rispetto a quelli trattati con antibiotici da soli. Sono state riscontrate una maggiore incidenza di sintomi dolorosi alle ossa o articolazioni o sintomi simil-influenzali (RR=1,59; 95% CI 1,04-2,42); 6 RCT; 622 partecipanti) in pazienti trattati con CSF più antibiotici rispetto a quelli trattati con soli antibiotici.

**Limiti:** Eterogeneità dei risultati e imprecisione delle stime.

**Bilancio beneficio/danno:** il trattamento della neutropenia febbrile è basato sull'utilizzo di antibioticoterapia. L'associazione a questa di G-CSF non dovrebbe essere presa in considerazione come routine in tutti i pazienti, in quanto non impatta sulla sopravvivenza evento-correlata. In casi selezionati, in cui si preveda una lunga durata di neutropenia e in cui la riduzione del tempo di neutropenia possa comportare un miglioramento del quadro clinico ed una più rapida risoluzione dell'evento settico, si può considerare l'aggiunta di G-CSF. Anche in questo non sussistono evidenze forti per suggerire l'uso di una formulazione rispetto alle altre.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il G-CSF non dovrebbe essere preso in considerazione come routine in associazione ad antibioticoterapia (25-27).	Condizionata a sfavore
*	L'uso terapeutico di G-CSF non dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con neutropenia non febbrile	Condizionata a sfavore
*	Il G-CSF può essere preso in considerazione come opzione per ridurre la durata della neutropenia febbrile	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

\*Opinione espressa dal panel

### Modalità di somministrazione

Nei casi in cui si renda necessario l'uso profilattico del G-CSF (ved. paragrafo 2.1 e 2.2), questi devono essere iniziati tra 24 e 72 ore dopo la conclusione della chemioterapia, e la somministrazione deve essere proseguita quotidianamente sino al raggiungimento di un numero di neutrofili superiore a 1000/ml dopo il nadir (21,23,24,31). La somministrazione di G-CSF è controindicata nelle 48 ore precedenti e in concomitanza con la chemioterapia (28). Nel caso dell'utilizzo di filgrastim peghilato e glicopeghilato, questi andranno utilizzati in monosomministrazione tra le 24 e le 72 ore dopo il termine della chemioterapia; esistono evidenze a supporto dell'uso in regimi di chemioterapia trisettimanali, solo studi di fase II che dimostrano invece l'efficacia di Pegfilgrastim in regimi bisettimanali (22).

### Quesito 4: Considerando diverse situazioni cliniche, per quanto tempo va somministrato il G-CSF?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text, è stato incluso un solo studio randomizzato (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Quest'ultimo, pubblicato da Clemons nel 2020, va a valutare la non inferiorità della terapia con G-CSF per 5 giorni vs 7/10 nella profilassi primaria della neutropenia indotta da chemioterapia. Sono stati arruolati 466 pazienti affetti da carcinoma mammario (early breast cancer) naive a chemioterapia neo/adiuvante. L'endpoint primario era il numero di NF o ospedalizzazioni trattamento-correlate mentre gli endpoints secondari erano le

riduzioni di dose ed i ritardi o sospensioni della chemioterapia. I risultati per ITT hanno evidenziato un risultato simile per il numero di neutropenia febbrile (RD 3-71%, IC 95% -142-8.84) ed una ridotta ospedalizzazione per il braccio d'intervento (RD 7.58%, 95% IC -12.13 to -3.03); il risultato per entrambi è stato: RD-3.17% (95% IC -9.51 to -3.18). La risk difference relativa alla riduzione di dose della chemioterapia, al ritardo nella somministrazione del trattamento e alla sospensione del trattamento è stata rispettivamente: -5.35% (95%IC -13.05-2.35), 3.26% (95%IC -2.90-9.43), -2.77% (95%IC -9.32-3.77) (29).

**Limiti:** performance, detection e attrition bias, imprecisione, indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** la somministrazione di 5 giorni di GCSF per la profilassi primaria della neutropenia febbrile da chemioterapia neo/adiuvante in pazienti con carcinoma mammario non è inferiore alla somministrazione per un numero di 7/10 giorni e risulta preferibile in termini di effetti collaterali e costi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La somministrazione di 5 giorni di GCSF per la profilassi primaria della neutropenia febbrile da chemioterapia può essere presa in considerazione rispetto a una somministrazione per 7/10 giorni (29)	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

In considerazione della clearance in parte renale di filgrastim e lenograstim è consigliabile una riduzione della dose di filgrastim e lenograstim in pazienti in dialisi o con grave insufficienza renale (50% della dose di G-CSF), mentre non è necessaria con le formulazioni peghilata e glicopeghilata per la clearance non renale dei farmaci (30).

**Quesito 5: Nei pazienti a rischio di neutropenia febbrile è raccomandabile un GCSF long-acting rispetto a uno giornaliero?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stata inclusa una sola revisione sistematica con metanalisi (Vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi).

Quest'ultima, condotta da Xiang Li nel 2020, ha incluso 9 RCTs che hanno valutato la superiorità di PEG G-CSF vs G-CSF nella neutropenia indotta da chemioterapia in pazienti affette da carcinoma mammario. Sono

stati analizzati in totale 1752 pazienti con carcinoma mammario (localmente avanzato, adiuvante, metastatico) naive a chemioterapia.

I risultati hanno evidenziato: nessuna differenza nell'incidenza di neutropenia  $\geq$  G3 (5/9 studi, RR 0.87; 95% CI 0.69 to 1.1); nessuna differenza nella durata della neutropenia  $\geq$  G3 (4/9 studi): weighted mean difference (WMD, -1.04, 95% CI -2.30 to -0.23); lievissimo vantaggio a favore del peghilato nella durata della neutropenia G4 (5/9 studi, WMD - 0.32, 95% CI 0.67 to 003); nessuna differenza nell'incidenza della neutropenia febbrile (8/9 studi, RR 0.80; 95% CI 0.50 to 1.28); nessuna differenza nel tempo al recupero della conta dei neutrofili (5/9 studi, WMD - 0.14, 95% CI - 0.50 to 0.22); nessuna differenza in eventi avversi di grado 4 (7/9 studi, RR 0.82; 95% CI 0.57 to 1.18); nessuna differenza in dolori osteomuscolari (9/9 studi, RR 0.77; 95% CI 0.46 to 1.29) (31).

**Limiti:** inconsistency, imprecisione e indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** le evidenze mostrano vantaggi in termini di numero di somministrazioni e aderenza al trattamento per le formulazioni long-acting, in termini di costi per quelle short-acting. Nessuna differenza in efficacia ed insorgenza di effetti collaterali.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti a rischio di neutropenia febbrile un GCSF lon-acting può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a uno giornaliero (31).	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Tabella 1:** Scale di tossicità per la neutropenia secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0

EVENTO AVVERSO	GRADO				
	1	2	3	4	5
Calo della conta dei neutrofili	<LLN-1500/mm <sup>3</sup> ; <LLN-1.5x10e9/L	< 1500-1000/mm <sup>3</sup> ; < 1.5-1.0x10e9/L	< 1000-500/mm <sup>3</sup> ; < 1.0-0.5x10e9/L	< 500/mm <sup>3</sup> ; < 0.5x10e9/L	-

**Tabella 2:** Fattori di rischio di neutropenia febbrile

<p><b>TRATTAMENTO CORRELATI</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regime chemioterapico</li> <li>• Mantenimento di intensità di dose (RDI)</li> <li>• Pregressi trattamenti chemioterapici</li> <li>• Concomitante o pregressa radioterapia sul midollo osseo (&gt;20%)</li> <li>• Neutropenia complicata nel ciclo precedente (NFprolungata, ipotensione, sepsi, polmonite o infezione fungina)</li> <li>• Ritardo della CT</li> <li>• Pregressa riduzione di dose</li> </ul>
<p><b>PAZIENTE CORRELATI</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eta'&gt;65 anni</li> <li>• Sesso femminile</li> <li>• Basso Performance Status (ECOG ≥2)</li> <li>• Scarso livello nutrizionale</li> <li>• Immunodepresso (HIV)</li> <li>• Neutropenia o linfocitopenia pre-esistente</li> <li>• Ferite aperte e/o</li> <li>• Infezioni tissutali attive</li> <li>• Comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, epatopatia, diabete, anemia)</li> </ul>
<p><b>PATOLOGIA CORRELATI</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo di tumore (ematologico vs tumori solidi)</li> <li>• Metastasi al midollo osseo</li> <li>• Malattia avanzata/refrattaria</li> </ul>

**Bibliografia**

1. Shayne M, Crawford J, Dale D, et al. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):255-62.
2. Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C, et al. Use of colony-stimulating factors for chemotherapy-associated neutropenia: Review of current guidelines. *Semin Hematol.* 2007;44(3):148-56.
3. Kuderer N, Dale D, Crawford J, et al. Morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006, 106: 2258-66.
4. Hao Y, Chen J, Wang X, et al. Effects of site-specific polyethylene glycol modification of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on its biologic activities. *Bio Drugs.* 2006;20(6):357-62.
5. Kohler E, Lubenau H, Buchner A, et al. Lipegfilgrastim a long-acting, once- per-cycle filgrastim: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Support Care Cancer.* 2012;13(1):S238.
6. Biganzoli L, Untch M, Skacel T, et al. Neulasta (Pegfilgrastim): a once-per-cycle option for the management of chemotherapy-induced neutropenia. *Semin Oncol.* 2004;31(3 Suppl 8):27-34.
7. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):727-31.
8. Gascon P. Presently available biosimilars in hematology-oncology: G-CSF. *Target Oncol.* 2012;7(Suppl 1):S29-34.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Ratiograstim. International nonproprietary name: filgrastim. Available from: [www.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fratiograstim-epar-public-assessment-report\\_en.pdf&clen=975417&chunk=true](http://www.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fassessment-report%2Fratiograstim-epar-public-assessment-report_en.pdf&clen=975417&chunk=true) Accessed November 2021.
10. Gascon P, Aapro M, Ludwig H, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy- induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer* 2016;24(2):911-25.
11. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1948-53.
12. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:3158-67.
13. Park JW, Mehotra B, Barnett BO, et al. The sweet syndrome during treatment with granulocyte colony stimulating factor. *Ann Intern Med.* 1992;116: 996-8.
14. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin- cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1195-204.
15. Kaushansky K. Lineage-specific haematopoietic growth factor. *N Engl J Med.* 2006;354(19): 2034-45.
16. Renner P, Milazzo S, Liu JP, et al. Primary prophylactic colony-stimulating factors for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD007913.
17. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011;11:404.
18. Lyman GHI, Dale DC, Culakova E, et al. The impact of the granulocyte colony stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2475-84.
19. Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3131-40.
20. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32.
21. Crewford J, Allen J, Armitage J, et al. Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9(8): 914-32.
22. Haim N, Shulman K, Goldberg H, et al. The Safety of Full-Dose Chemotherapy with Secondary Prophylactic Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) Following a Prior Cycle with Febrile Neutropenia. *Medical Oncology* 2005; 22(3):229-32. Gupta S, Singh PK, Bhatt MLB, et al. Efficacy of

- granulocyte colony stimulating factor as a secondary prophylaxis along with full-dose chemotherapy following a prior cycle of febrile neutropenia. *BioScience Trends*. 2010;4(5):273-8.
23. RCT
  24. Berghmans TI, Paesmans M, La fitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2002;10(3):181-8.
  25. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin. Oncol*. 2005;23(18): 4198-214.
  26. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony- stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30.
  27. Tjan-Heijnen VC, Biesma B, Festen J, et al. Enhanced myelotoxicity due to granulocyte colony-stimulating factor administration until 48 hours before the next chemotherapy course in patients with small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2708-14.
  28. Clemons M, Fergusson D, Simos D, et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(7):951-7.
  29. Wang B, Ludden TM, Cheung EN, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of filgrastim (r-metHuG-CSF) in healthy volunteers. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28(4):321-42.
  30. Li X, Zheng H, Yu MC, et al. Is PEGylated G-CSF superior to G-CSF in patients with breast cancer receiving chemotherapy? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5085-97.

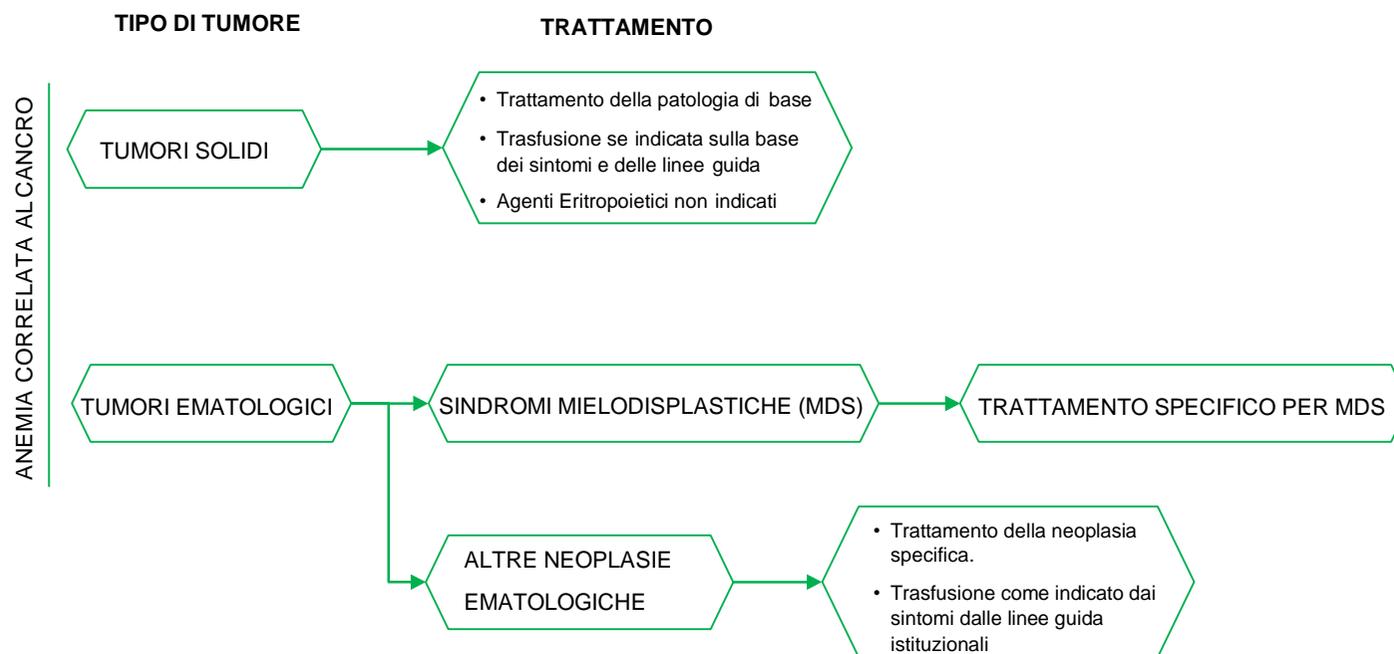
## L'anemia nel paziente neoplastico

Figure

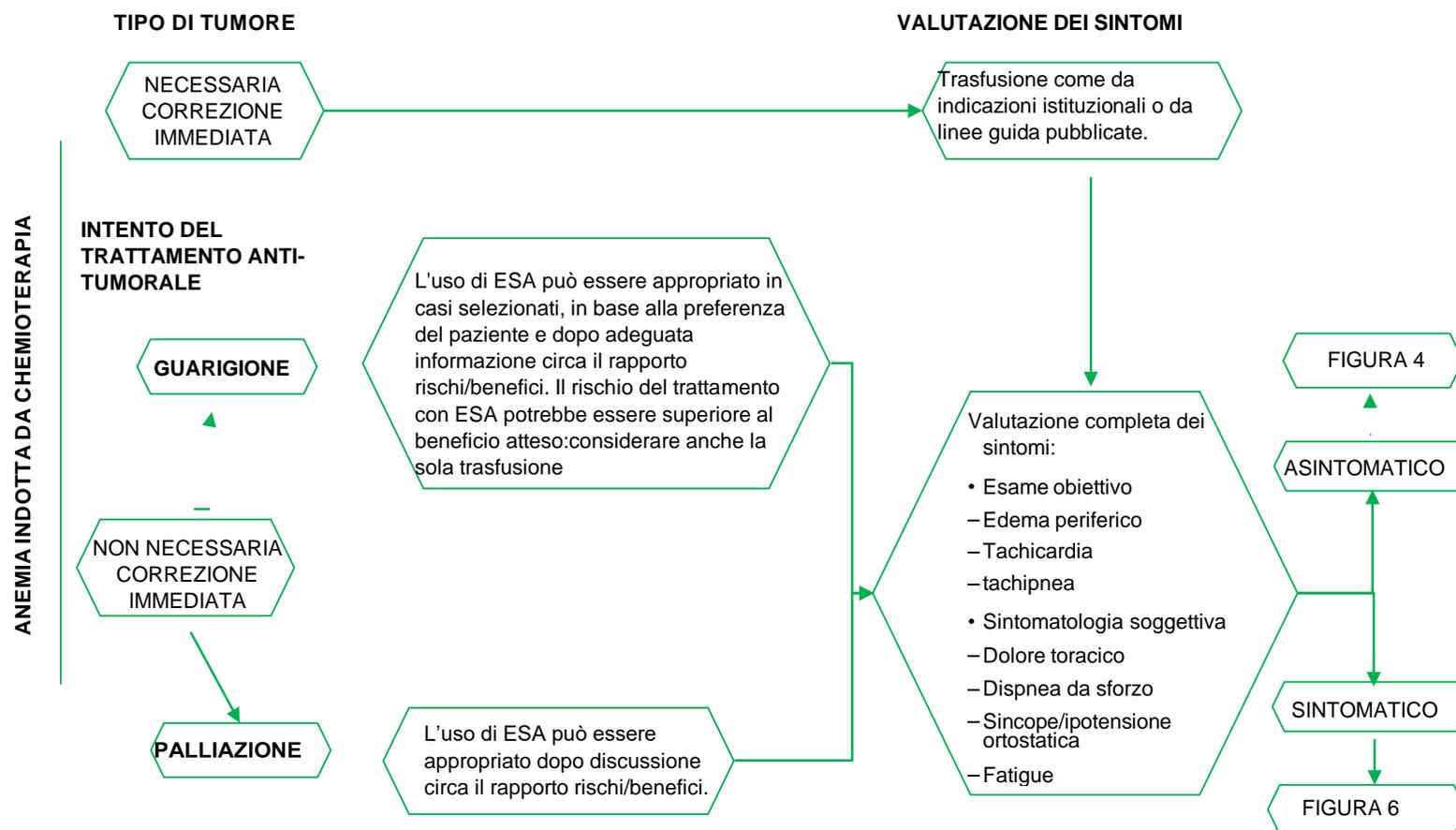
FIGURA 1: DIAGNOSI DELL'ANEMIA



FIGURA 2

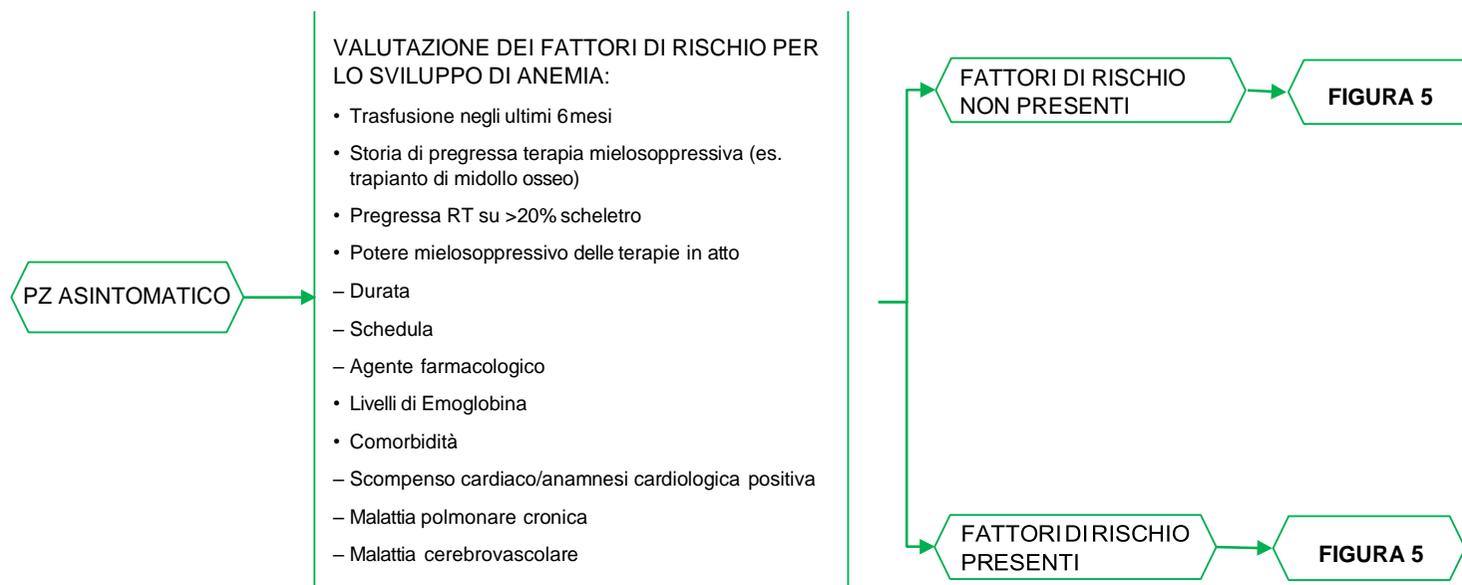


**FIGURA 3**



ESA = agenti eritropoietici: eritropoietina alfa e beta, darbepoietina alfa

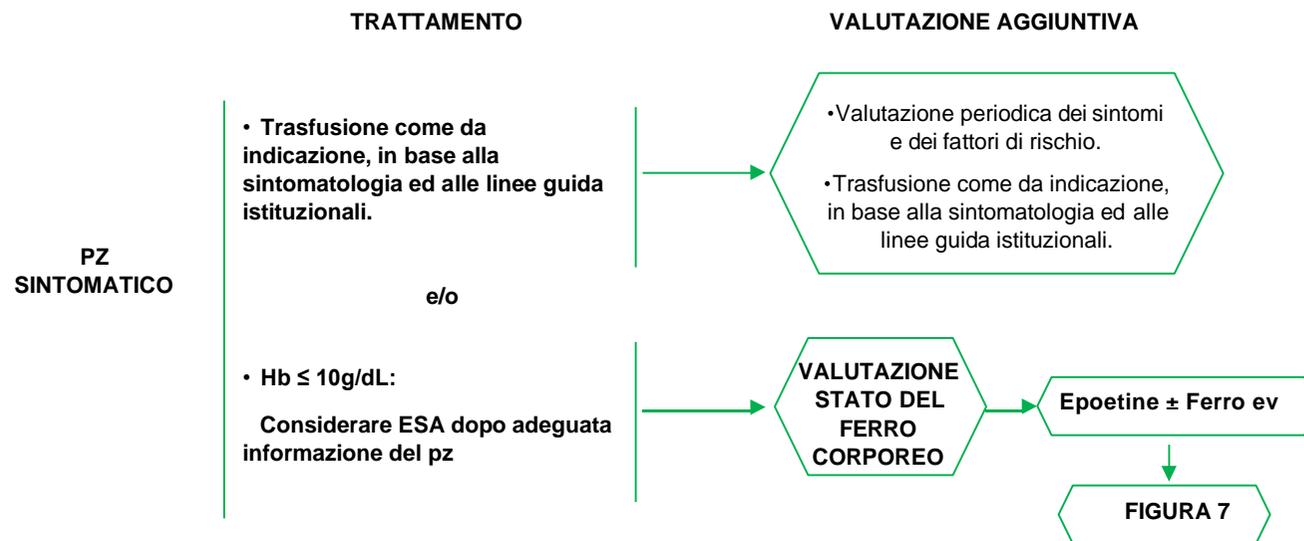
**FIGURA 4**



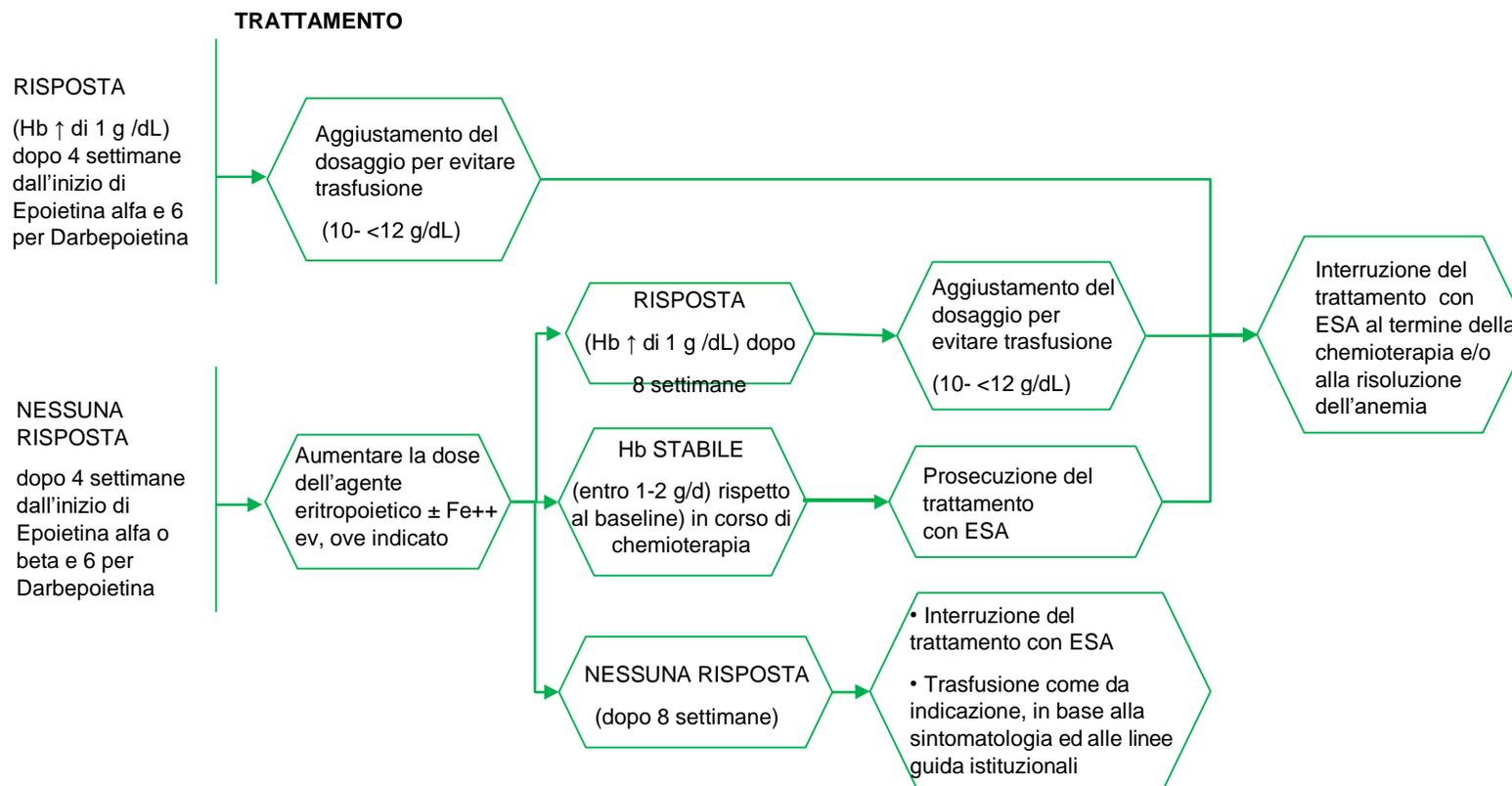
**FIGURA 5**



**FIGURA 6**



**FIGURA 7: VALUTAZIONE RISPOSTA AL TRATTAMENTO**



## Introduzione

In letteratura e/o su siti web di società scientifiche (1-5) sono oggi disponibili raccomandazioni sull'uso degli agenti eritropoietici (ESA, erythropoiesis stimulating agents) nell'anemia da cancro indotta da chemioterapia. Le presenti linee guida si rifanno, come le precedenti, principalmente alle linee guida NCCN (4), ponendo l'accento in particolare su:

- Aspetti legati alla sicurezza di impiego degli ESA e
- Utilizzo del supporto marziale in associazione agli ESA.

Gli ESA attualmente disponibili in Italia sono: **eritropoietina alfa** (con 2 formulazioni biosimilari, una che mantiene il nome di EPO alfa e una denominata EPO zeta); **eritropoietina beta**, **eritropoietina teta** e **darbepoietina alfa**.

L'anemia è una condizione molto frequente nei pazienti neoplastici e la sua gravità dipende da fattori legati al paziente, al tipo di tumore e al tipo di trattamento antineoplastico. Le scale più comunemente utilizzate per graduare la severità dell'anemia sono riportate in Tabella 1.

L'eziologia dell'anemia nel paziente oncologico è multifattoriale e può comprendere: sanguinamento, emolisi, infiltrazione midollare, deficit nutrizionali, insufficienza renale, ipersplenismo (6). Tuttavia, un ruolo preminente nell'insorgenza e mantenimento di bassi valori di emoglobina (Hb) nel paziente oncologico è svolto dalla cosiddetta anemia delle malattie croniche (AMC) o dell'infiammazione, condizione mediata dalla produzione di citochine tra cui l'IL6 che inibiscono in modo diretto l'eritropoiesi e la produzione di eritropoietina (7) e dalla incrementata sintesi epatica di epcidina che inibisce il trasporto di ferro attraverso le membrane cellulari (8). I pazienti con AMC possono avere una carenza funzionale di ferro, caratterizzato dalla presenza di depositi normali o aumentati ma ridotta capacità di utilizzare il ferro stesso (9). L'anemia del paziente con neoplasia è peggiorata dall'effetto mielosoppressivo della chemioterapia.

Le possibili opzioni per trattare l'anemia in pazienti selezionati sono rappresentate dalla correzione di eventuali sindromi carenziali (sideropenia, ipo/avitaminosi B12-ac.folico), dalle trasfusioni di emazie e dalla somministrazione di ESA.

L'inquadramento diagnostico (figura 1) dei pazienti con anemia comprende un emocromo completo e conta reticolocitaria con eventuale valutazione dello striscio di sangue periferico. Sulla base del risultato di tali esami sono indicati la valutazione di: stato del ferro corporeo (ferritinemia, saturazione transferrina TSAT), livelli sierici di B12 e folati, esame del sangue occulto nelle feci, LDH, bilirubina frazionata, creatinina, eventualmente una biopsia osteomidollare, test di Coombs, pannello legato a coagulazione intravascolare disseminata.

L'identificazione dei pazienti neoplastici che richiedono la trasfusione di emazie per una rapida correzione dell'anemia non può essere effettuata soltanto considerando i valori di Hb. Le manifestazioni cliniche dell'anemia dipendono dalla durata e dalla gravità dell'anemia ma anche da altri fattori che condizionano la richiesta di ossigeno a livello tissutale. Inoltre, la rapidità di insorgenza dell'anemia condiziona la gravità dei sintomi, dal momento che gli adattamenti fisiologici per compensare il ridotto apporto di ossigeno si verificano quando lo sviluppo dell'anemia è graduale. Pertanto, la presenza di malattie cardiovascolari o polmonari pre-esistenti, così come la rapidità d'insorgenza dell'anemia, possono limitare la capacità del paziente di tollerare l'anemizzazione. Di conseguenza la decisione sulla necessità di una rapida correzione dell'anemia deve essere basata sulla valutazione delle caratteristiche del paziente, le morbidità e sul giudizio del medico.

I rischi associati alle trasfusioni di emazie includono le reazioni correlate a trasfusione, insufficienza cardiaca, contaminazione batterica, infezioni virali e sovraccarico di ferro. Attualmente il rischio di infezioni trasmesse con le trasfusioni è molto basso. La leucodeplezione riduce il rischio di reazioni febbrili. Il sovraccarico di ferro è una condizione che difficilmente si verifica nei pazienti neoplastici che vengono sottoposti a trasfusioni per un periodo di tempo limitato (< 1 anno). Un fattore importante da tenere in considerazione quando si considera la trasfusione come trattamento preferenziale per il trattamento dell'anemia è la limitata disponibilità di sangue presente in molti paesi, tra cui l'Italia. Una recente analisi che ha proiettato l'impatto della riduzione dell'uso degli ESA nei pazienti neoplastici, ha indicato che ci sarebbe un notevole aumento delle unità di sangue necessarie per trattare l'anemia nei pazienti neoplastici nel caso in cui l'uso degli ESA venisse completamente vietato(10).

Il maggiore beneficio della trasfusione di emazie è il rapido incremento dell'Hb correlato ad un miglioramento rapido dei sintomi legati all'anemia. Pertanto, la trasfusione è la sola opzione per i pazienti che richiedono una

correzione immediata dell'anemia. La trasfusione di 1 unità (circa 300 cc) di emazie determina in un incremento medio di Hb di circa 1 g/dL in 1 ora in un individuo adulto di normali dimensioni senza simultanee perdite ematiche. Un-uso comunque restrittivo delle trasfusioni (con cut-off prestabiliti di Hb solo al sotto dei quali trasfondere) porterebbe, secondo una recente review pubblicata nel 2016, ad un "risparmio" di trasfusioni di circa il 30%, che nell'ottica di un corretto uso del sangue va considerato come un dato rilevante (11).

Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha analizzato i nuovi dati provenienti da studi che hanno dimostrato un incremento del rischio di progressione tumorale, di tromboembolismo venoso e di riduzione della sopravvivenza nei pazienti neoplastici che assumevano ESA, se paragonati ai pazienti che non assumevano tali farmaci. A seguito di queste valutazioni, il CHMP ha concluso che il beneficio correlato all'uso degli agenti eritropoietici, nelle indicazioni approvate, continua ad essere superiore al suo rischio associato. Nei pazienti affetti da neoplasia trattata con intento guaritivo, il beneficio associato all'utilizzo degli ESA non è superiore al rischio di progressione tumorale e di riduzione della sopravvivenza complessiva e quindi il Comitato ha concluso che in questi pazienti gli ESA devono essere utilizzati con cautela. È stato inoltre sottolineato che la decisione di somministrare gli ESA deve essere basata su una valutazione su base individuale del rapporto tra rischi e benefici associati alla terapia, tenendo in considerazione il tipo e lo stadio del tumore, il grado di anemia, l'aspettativa di vita del paziente, l'ambiente nel quale è trattato il paziente e le preferenze dello stesso.

Più rigide le indicazioni dell'Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC) della Food and Drug Administration (FDA) che si è espresso a favore del continuare ad utilizzare gli ESA nei pazienti neoplastici sottoposti a chemioterapia ma dando le seguenti raccomandazioni alla FDA:

- Mantenere l'indicazione all'utilizzo degli ESA per l'anemia indotta da chemioterapia.
- Non limitare l'utilizzo degli ESA soltanto ai pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule.
- Modificare le attuali indicazioni includendo l'affermazione che l'uso degli ESA non è indicato per i pazienti che ricevono trattamenti a scopo di guarigione.
- Modificare le attuali indicazioni includendo l'affermazione che l'uso degli ESA non è indicato nei pazienti con carcinoma mammario metastatico e/o tumore testa-collo.
- Richiedere l'utilizzo di un consenso informato scritto per il trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia.

Va sottolineato che in tutti gli studi clinici in cui è stata evidenziato un aumentato rischio per il paziente, gli ESA sono stati somministrati al di fuori delle indicazioni approvate in relazione ai valori iniziali e finali di Hb e all'uso degli ESA in soggetti che non ricevevano chemioterapia. L'autorità regolatoria italiana (AIFA) non ha pertanto modificato le indicazioni all'uso degli ESA nell'anemia associata a chemioterapia con Hb<10g/dL.

L'utilizzo degli ESA è indicato per la riduzione dell'incidenza delle trasfusioni. Il trattamento con ESA riduce la richiesta di trasfusioni nei pazienti neoplastici in trattamento chemioterapico (10). Una revisione sistematica Cochrane di 42 studi randomizzati che hanno arruolato un totale di 6510 pazienti (12) ha mostrato una riduzione del rischio relativo di trasfusioni del 36% nei pazienti trattati con ESAs (RR=0.64; 95% CI 0.60-0.68). L'update pubblicato nel 2012 su un totale di 70 studi randomizzati e 16093 pazienti ha confermato il dato (RR=0.65; 95% CI 0.62-0.68) (13).

Miglioramento della qualità di vita. La correlazione tra anemia e "fatigue" è stata indicata come un fattore responsabile della ridotta qualità di vita nei pazienti neoplastici e numerosi studi hanno valutato l'effetto dell'utilizzo degli ESA sulla qualità di vita. La revisione sistematica Cochrane di Minton 2008 (14) ha mostrato che gli ESA determinano un piccolo ma significativo miglioramento della fatigue nei pazienti anemici in trattamento chemioterapico rispetto al placebo. I risultati di una revisione sistematica e metanalisi su dati interamente o parzialmente pubblicati (15, Livello di evidenza 1++) ha evidenziato che l'impiego di ESAs in corso di chemioterapia determina un piccolo ma significativo miglioramento dei sintomi correlati all'anemia valutati attraverso il questionario FACT-An (Functional Assesment of Cancer Therapy-Anaemia). Tale vantaggio non sembra essere riprodotto, almeno nella sua significatività, dall'analisi del questionario dedicato alla fatigue più in generale quale il FACT-F (Functional Assesment of Cancer Therapy-Fatigue). Per quanto esista sempre una evidente eterogeneità degli studi analizzati, questo lavoro tende a definire meglio, per la prima volta, l'impatto di queste terapie sugli aspetti della qualità di vita rispetto a precedenti revisioni sistematiche (12).

Gli studi iniziali che hanno valutato il ruolo degli ESA nell'anemia indotta da chemioterapia, sono stati condotti con l'obiettivo di ridurre le trasfusioni e trattare l'anemia. Pertanto, in questi studi sono stati arruolati pazienti anemici con livelli di emoglobina inferiore a 10 g/dL. Successivamente sono stati condotti altri studi in cui l'obiettivo non era in genere la riduzione delle trasfusioni ed il trattamento dell'anemia, ma la prevenzione

dell'anemia o comunque il mantenimento di livelli elevati di Hb con l'obiettivo di migliorare i risultati terapeutici dei trattamenti antineoplastici. In questa seconda generazione di studi sono stati arruolati pazienti generalmente non anemici o con anemia lieve e con livelli di Hb basale superiore a 10 g/dL. Inoltre, i livelli di Hb raggiunti in tali studi erano superiori a 12 g/dL con un range variabile da 13 a 15.5 g/dL. In 4 di questi studi, inoltre, i pazienti non ricevevano trattamento chemioterapico. In 8 di questi studi è stato osservato un effetto sfavorevole del trattamento con ESA in termini di sopravvivenza globale o sopravvivenza libera da progressione. La rassegna di Bohlius (12) su 57 studi clinici prospettici, aveva concluso che era ancora incerto se e come gli ESA potessero avere un effetto sulla sopravvivenza globale. Una meta-analisi di Bennett 2008 (16) aveva incluso 51 studi presentati tra il 1985 e il 2008 comprendendo tutti gli 8 studi che hanno evidenziato effetto sfavorevole sulla sopravvivenza. Gli autori hanno concluso che l'uso degli ESA è associato ad un rischio di morte significativamente più alto (HR = 1.10; 85% CI 1.01-1.20; p=0.03). Ulteriori 2 meta-analisi (17-18) hanno ribadito l'incremento di mortalità correlato all'impiego di ESA con evidenze in termini di rischio relativo di morte e hazard ratio statisticamente significativi rispettivamente di 1.17 (1.06-1.30) e 1.15 (1.03-1.29). Anche se il risultato sfavorevole in termini di sopravvivenza è in parte legato all'inclusione degli studi in cui gli ESA sono stati utilizzati al di fuori delle indicazioni previste, esso ha posto il dubbio che il rischio di una ridotta sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia non possa essere escluso anche quando gli ESA sono utilizzati per raggiungere un livello di Hb <12 g.

Ulteriori meta-analisi (19-20) pur confermando la correlazione tra ESA e rischio di eventi trombo-embolici, sottolineano l'assenza di un effetto negativo sulla sopravvivenza in particolare nei molti trials clinici in cui gli ESA sono stati somministrati "in indicazione". L'argomento è comunque a tutt'oggi in fase di studio non essendo ancora chiarita quale sia la causa principale che possa determinare un incremento della mortalità correlata all'impiego di ESA. Viene invece escluso con una certa sicurezza l'aumento della probabilità di progressione di malattia correlato ad una interazione ESA/recettori EPO tumorali. Si sottolinea tuttavia la necessità di approfondire questo argomento con studi clinici e biologici mirati (21-22). L'uso degli ESA è stato associato ad un aumentato rischio tromboembolico nei pazienti neoplastici. Le cause del tromboembolismo venoso sono complesse, un aumentato rischio basale è legato sia al tumore stesso che al trattamento chemioterapico. Altri

fattori di rischio nei pazienti neoplastici sono rappresentati da precedenti episodi di tromboembolia, trombofilia su base genetica, ipercoagulabilità, elevata conta piastrinica pre- chemioterapia, recenti interventi di chirurgia, prolungata ospedalizzazione, steroidi e co-morbilità quali ipertensione. Tutte le meta-analisi più recenti (16-22) hanno confermato il risultato di meta-analisi precedenti, evidenziando un aumentato rischio di eventi tromboembolici associato all'utilizzo degli ESA con RR oscillanti tra 1.48 e 1.66. Il rischio mantenendosi sempre evidente è più pronunciato laddove gli ESA vengono impiegati al di fuori delle attuali indicazioni (valori Hb > 12).

L'uso degli ESA deve essere considerato con estrema cautela nei pazienti con rischio elevato di eventi trombotici. Non ci sono dati sull'efficacia di anticoagulanti o aspirina a scopo preventivo.

L'uso degli ESA è controindicato in soggetti con ipertensione arteriosa non controllata.

La pressione arteriosa dovrebbe essere controllata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici e monitorata regolarmente durante il trattamento. Le convulsioni sono state riportate nei pazienti con insufficienza renale trattati con agenti eritropoietici. Non è chiaro se i pazienti neoplastici che ricevono ESA siano a rischio di convulsioni, tuttavia i livelli di Hb devono essere monitorati per ridurre il rischio di ipertensione e convulsioni.

Tra il 1998 ed il 2004, circa 200 casi di PRCA sono stati riportati in pazienti nefropatici trattati con eritropoietina. Oltre il 90% di questi casi si sono verificati in pazienti trattati con epoetina alfa. I pazienti che presentano una perdita della iniziale risposta agli agenti eritropoietici con grave peggioramento dello stato di anemia e bassa conta di reticolociti dovrebbero essere valutati per una possibile PRCA e se confermata, la terapia con ESA deve essere interrotta (23).

### **Quesito 1: *Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia è indicato l'uso degli ESA?***

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stata inclusa una sola revisione sistematica (Vedi Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi).

La metanalisi di Glaspy del 2010 (20) ha valutato la mortalità, la progressione di malattia ed il rischio tromboembolico in tre gruppi di pazienti: 1) in trattamento chemioterapico, 2) in trattamento radiante, 3) affetti da anemia cancro correlata (non in trattamento chemioterapico).

Nel complesso è stato evidenziato un incremento di eventi tromboembolici (44 studies: OR=1.48; 95% CI: 1.28–1.72) ma non è stato dimostrato aumento di mortalità (60 studies: OR=1.06; 95% CI: 0.97–1.15) o progressione (26 studies: OR=1.01; 95% CI: 0.90–1.14). Tuttavia, otto studi compresi nella metanalisi hanno evidenziato un aumento di mortalità e/o progressione di malattia (due erano in pazienti affetti da anemia cancro-correlata non in trattamento chemioterapico e due in trattamento radiante), pertanto le autorità regolatorie hanno ritenuto, in assenza di dati più consistenti, di non porre indicazione all'utilizzo di ESA nei pazienti non in trattamento chemioterapico.

**Limiti:** Non è stato identificato nessun limite di rilievo.

**Bilancio beneficio/danno:** le evidenze suggeriscono un incrementato rischio di eventi avversi rispetto ad alcuna differenza in outcomes di sopravvivenza e intervallo libero da progressionw, pertanto il panel si esprime contro l'utilizzo di ESA in pazienti oncologici non sottoposti a chemioterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Gli ESA non devono essere presi in considerazione in pazienti neoplastici non sottoposti a chemioterapia (20).	Forte a sfavore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 2:** *Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti sottoposti a chemioterapia che necessitano di correzione immediata dell'anemia?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stata inclusa una sola revisione sistematica (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti sottoposti a chemioterapia che necessitano correzione immediata dell'anemia (Figura 3, Figura 6). I rischi e i benefici delle trasfusioni devono essere discussi con il paziente.

Per i pazienti sintomatici che non richiedono correzione immediata le possibili opzioni sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie e dalla terapia con ESA. La terapia con ESA va utilizzata per la prevenzione della trasfusione nei pazienti sintomatici con  $Hb \leq 10$  g/dL (12). La metanalisi di Bohlius del 2006 e il suo aggiornamento del 2012 (13), ha evidenziato che l'uso di ESA riduce il rischio di trasfusione rispetto ai controlli in maniera statisticamente significativa, questo effetto è particolarmente evidente nei pazienti con  $Hb \leq 10$ g/dl.

Questo aggiornamento della revisione sistematica di Bohlius 2006 include un totale di 91 studi con 20.102 partecipanti. L'uso di ESA ha ridotto significativamente il rischio di trasfusioni di globuli rossi (RR=0,65; 95%CI da 0,62 a 0,68, 70 studi, N = 16.093). In media, i partecipanti al gruppo ESA hanno ricevuto un'unità di sangue in meno rispetto al gruppo di controllo (MD= -0,98; IC 95% da -1,17 a -0,78, 19 studi, N = 4.715). La risposta ematologica è stata osservata più spesso nei partecipanti che ricevevano ESA (RR 3,93; IC 95% 3,10 a 3,71, 31 studi, N = 6,413). I risultati suggeriscono che gli ESA aumentano la mortalità durante il periodo in studio (HR=1,17; 95% CI da 1,06 a 1,29, 70 studi, N = 15.935) e che gli ESA riducono la sopravvivenza globale (HR=1,05; IC 95% da 1,00 a 1,11, 78 studi, N = 19.003). Il rischio tromboembolico è aumentato nei pazienti che ricevevano ESA rispetto ai controlli (RR 1,52, 95% CI da 1,34 a 1,74; 57 studi, N = 15.498).

Gli ESA possono anche aumentare il rischio di ipertensione (modello a effetti fissi: RR 1,30; IC 95% da 1,08 a 1,56; modello a effetti casuali: RR 1,12; 95% CI da 0,94 a 1,33, 31 studi, N = 7,228) e trombocitopenia / emorragia (RR 1,21; 95% CI da 1,04 a 1,42; 21 studi, N = 4,507).

Non si rilevano invece differenze sulla risposta del tumore (RR a effetto fisso 1,02; IC 95% da 0,98 a 1,06, 15 studi, N = 5.012).

**Limiti:** l'ispezione del funnel plot ha rivelato una asimmetria a favore degli studi positivi (publication bias) in particolare su alcuni esiti di danno (es. eventi trombotici)

**Bilancio beneficio/danno:** In pazienti con anemia che richiede rapida correzione l'utilizzo di trasfusioni con emazie concentrate è la prima opzione terapeutica di trattamento sicura per un rapido controllo dei sintomi, così come andrebbe presa in considerazione in pazienti asintomatici che presentino fattori di rischio per sviluppo di anemia dipendente da trasfusione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La terapia con ESA dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per la prevenzione della trasfusione nei pazienti sintomatici con Hb $\leq$ 10 g/Dl (13).	Forte a favore
Moderata	In pazienti asintomatici con fattori di rischio per lo sviluppo di anemia richiedente trasfusione può essere presa in considerazione terapia con ESA se i livelli di Hb sono $<$ 10 g/dL (13).	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 3: Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia ad intento curativo è raccomandabile il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)?**

**QUESITO 3 GRADE: Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia ad intento curativo è raccomandabile il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)?**

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con chemioterapia ad intento curativo gli ESA possono essere presi in considerazione come prima opzione

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

La meta-analisi considerata per rispondere al quesito (20), pur evidenziando la correlazione tra ESA ed eventi tromboembolici, sottolinea l'assenza di impatto sulla sopravvivenza in particolare nei trial in cui gli ESA venivano utilizzati secondo "indicazione".

In precedenza, un'altra meta-analisi (17) aveva evidenziato un incremento della mortalità correlato all'uso di ESA. Il risultato sfavorevole in termini di sopravvivenza è in parte legato all'inclusione di studi in cui ESA veniva utilizzato al di fuori delle indicazioni previste.

Più recentemente uno studio di impiego di epoetina alfa come trattamento di supporto in pazienti affette da carcinoma mammario trattate con chemioterapia dose-dense in un setting adiuvante ha sottolineato come ESA non ha impatti negativi su OS e RFS rispetto al gruppo delle pazienti non supportate (24).

Pertanto, una attenta valutazione del singolo caso, per quanto riguarda i fattori di rischio basali di tromboembolismo, è necessaria in considerazione dell'incremento di tali eventi legati all'impiego stesso degli ESA.

**Implicazioni per le ricerche future:**

Sono necessari studi prospettici randomizzati per valutare la tollerabilità di ESA utilizzato "secondo indicazione". Per quanto studi prospettici randomizzati disegnati esplicitamente per valutare questi end-points potrebbero determinare una definizione conclusiva su questo ambito è probabile che, stante le evidenze accumulate, non vi sia la chiara necessità di attivare ulteriori studi che porterebbero a conclusioni analoghe. Sarebbe auspicabile attraverso gli studi clinici capire come incrementare la safety degli ESA in particolare nel riguardo di una riduzione dell'incidenza di eventi trombo-embolici.

**Qualità delle Prove:** Anche se gli autori non riportano tutte le informazioni utili per la determinazione della qualità delle meta-analisi, il gran numero di studi e di pazienti inclusi, porta ad escludere la presenza di bias rilevanti. Per quanto riguarda la generalizzabilità dei risultati della meta-analisi di Glaspy, la popolazione a cui viene applicata la raccomandazione (pz trattati a scopo guaritivo) non è del tutto sovrapponibile alla popolazione degli studi inclusi nella meta-analisi in quanto comprende sia studi condotti in pazienti trattati a scopo guaritivo che studi (la maggioranza) in pazienti metastatici. Pertanto, la qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA**.

**Qualità globale delle Prove: MODERATA**

**COI: Nessun conflitto di interessi**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

L'anemia classicamente è associata all'uso di chemioterapia, tuttavia, l'introduzione di nuovi farmaci a bersaglio molecolare ("targeted therapies") ha portato all'osservazione di modeste forme di tossicità ematologica (per lo più di grado [G]1-2), tra cui, la più frequente, è l'anemia. In particolare, l'utilizzo di farmaci inibitori di tirosina chinasi "multi target" (TKIs: ad es. sunitinib e sorafenib) determina inevitabilmente degli effetti collaterali "off target" che includono anche forme di ridotta eritropoiesi. I farmaci maggiormente associati a rischio di anemia (complessivamente tale evento si stima verificarsi fino nel 40-50% dei pazienti, per lo più in forma lieve con un 5-10% di frequenza di eventi G3-4) sono i multi target inibitori come sunitinib e gli mTOR inibitori (temsirolimus ed everolimus) (25-27). La meta-analisi di Barni e collaboratori (26) in particolare ha mostrato che complessivamente l'aggiunta di un biologico alla chemioterapia (al placebo, ad altra terapia di supporto o all'osservazione) aumentava del 7% il rischio di anemia. Essa ha incluso 52 studi randomizzati (per un totale di 24310 pazienti) che confrontavano farmaco biologico (da solo o in combinazione con chemioterapia) con nessuna terapia (osservazione, terapia di supporto o placebo) o chemioterapia da sola. In particolare, considerando i 9 studi in cui i biologici venivano utilizzati da soli e confrontati con un braccio di nessuna terapia oncologica attiva (senza l'effetto confondente della chemioterapia) il rischio aumentava al 18% (P=0.05) e in particolare era significativamente aumentato il rischio di anemia G1-2 (RR=1.15, P=0.05). Complessivamente il rischio era associato solamente con i TKIs orali (RR=1.33, P=0.005) ma non con gli anticorpi monoclonali. Il meccanismo eziopatogenetico sembra per lo più legato all'effetto on-off su specifici target inibiti dai farmaci e presenti a livello delle cellule ematopoietiche progenitrici come FLT-3 e c-KIT (28-29). Purtroppo, il management di tali forme di anemia è empirico, non essendo permesso l'uso di ESAs, e si basa su eventuali aggiustamenti/sospensioni della dose, a giudizio clinico, o su trasfusioni nei casi (più rari) di anemia severa.

### Dose e modalità di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con agenti eritropoietici è necessario effettuare valutazione dello stato del ferro corporeo TSAT e ferritina; questo al fine di poter correggere, tramite adeguato supporto marziale per via endovenosa (EV), un eventuale carenza funzionale o assoluta di ferro nell'ambito di corretto impiego degli agenti eritropoietici (30). (Figura 8). In oncologia gli ESA sono somministrati per via sottocutanea.

Le dosi raccomandate sono: 10.000 U.I. per 3 volte alla settimana per l'eritropoietina alfa e beta, oppure 30.000 U.I. 1 volta alla settimana per l'eritropoietina beta o 40.000 U.I. 1 volta alla settimana per l'eritropoietina alfa, oppure 150 mcg alla settimana o 500 mcg ogni 3 settimane per la darbopoetina.

**La dose iniziale di eritropoietina zeta e alfa sono di 150 U/kg, 3 volte alla settimana o, in alternativa, di 450 U/kg una volta alla settimana**, mentre per l'eritropoietina teta è indicato iniziare con 20.000 UI 1 volta alla settimana. L'efficacia dei vari ESA nelle varie schedule di somministrazione è sovrapponibile (31-32).

Non ci sono evidenze che la somministrazione di ESA a dosi e timing diverse siano maggiormente efficaci. Steensma et al hanno confrontato l'epoetina alfa 40.000 U/settimana vs 120.000 U ogni 3 settimane (33). La somministrazione settimanale sembra avere una maggiore attività rispetto alla somministrazione di dosi elevate ogni 3 settimane. Questo risultato può essere spiegato con il meccanismo di down regulation che caratterizza il recettore dell'eritropoietina e che può essere responsabile di una perdita di sensibilità in presenza di dosi eccessivamente elevate di eritropoietina (34). Il timing di somministrazione rispetto alla chemioterapia non modifica l'efficacia terapeutica degli ESA (35). I valori di Hb devono essere misurati settimanalmente sino alla loro stabilizzazione. Se il livello di Hb subisce un incremento  $\geq 1$  g/dL in 2 settimane, la dose di ESA deve essere ridotta del 25% - 50%.

Il trattamento con ESA deve essere interrotto al raggiungimento dei 12 g/dl di Hb, quando è indicato giusto interrompere il trattamento che poi andrà ripreso nel caso di una significativa riduzione dei livelli di Hb.

In assenza di risposta (definita da un incremento  $\geq 1$  g/dL di Hb dopo 4 settimane di trattamento con epoetina alfa o 6 settimane con darboepoetina) vi è indicazione ad incrementare la dose secondo lo schema riportato nella Figura 7, previa valutazione dello stato del ferro corporeo (vedi sotto). Se nonostante l'incremento della dose non si osserva risposta a 8 settimane di trattamento (12 per l'eritropoietina teta, per la quale è previsto un ulteriore

possibile step di aumento di dosaggio a 8 settimane), la terapia con ESA va interrotta e, se indicata, va effettuata la trasfusione di emazie.

La somministrazione di ESA comporta un'ampia richiesta di ferro come conseguenza della forte spinta all'eritropoiesi con una produzione di globuli rossi che può risultare superiore alla mobilizzazione di ferro dai depositi (36).

Poiché nel paziente con AMC la capacità di rilascio di ferro dai depositi è ridotta (7), in corso di terapia con ESA si manifesta spesso una carenza funzionale di ferro.

Gli indicatori biomorali che vengono oggi ritenuti più affidabili per definire una carenza funzionale di ferro nel paziente oncologico sono TSAT tra 10 e 20% oppure valori nella norma di ferritina sierica (9). La ferritina è tuttavia considerata un parametro meno utile della TSAT in quanto i valori possono essere aumentati come conseguenza dello stato infiammatorio cronico (37-38).

**Quesito 4: *Nei pazienti con carenza marziale quale supporto di ferro deve essere associato alla terapia con ESA?***

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono state incluse tre revisione sistematiche (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nella meta-analisi di Petrelli 2012 (39), sono stati identificati ed inclusi 8 studi di cui sette erano di fase III (40-46) ed uno di fase II randomizzato e controllato (47).

L'analisi è stata condotta sui dati di 1.606 pazienti assegnati in modo casuale a ricevere epoetina (o darbepoetina) associata a ferro per via parenterale (endovena; IV) vs. nessun trattamento con ferro [n = 1.410 pazienti per questo confronto]; ferro per via orale vs. nessun trattamento con ferro (n = 525 pazienti per questo confronto); infine, ferro IV vs. ferro per via orale [n = 148 pazienti per questo confronto).

Analizzando gli studi in base ai diversi ESA utilizzati, i risultati hanno dimostrato che il ferro parenterale aumenta la risposta ematopoietica dell'epoetina (alfa o beta) dell'85% (RR 1,85; 95% CI 1,43-2,39; I<sup>2</sup> 34%) al contrario, essa aumenta la risposta della darbepoetina solo del 18% (RR 1,18; 95% CI 1,10-1,27; I<sup>2</sup> 6%).

Relativamente al confronto tra il ferro per via orale vs nessun trattamento con ferro, l'RR relativo alla risposta ematopoietica è 1.04 (95% CI 0.9-1.20) a favore del ferro per via orale contro nessun trattamento con ferro. I risultati non sono significativi né se ferro per via orale è associato con epoetina alfa né se associato con darbepoetina (RR 1.13 e 1.03; P non significativo). L'analisi per sottogruppi (aggiunta di ferro IV vs. ferro orale rispetto a nessun ferro) è altamente significativa (P = 0,03; I<sup>2</sup> = 79%) confermando che solo la formulazione parenterale conferisce ulteriori benefici quando aggiunto agli ESA.

Infine, gli eventi avversi non sono significativamente diversi per trattamento con ferro parenterale rispetto al ferro per via orale oppure nessun trattamento con ferro (RR 0.92). I tempi mediani per il raggiungimento di una risposta ematopoietica con ferro IV e con nessun trattamento sono rispettivamente 6.57 and 10.57 settimane (SD 1,26 and 2,61; F test 4,32; P<0.001).

Recentemente la Cochrane ha pubblicato una meta-analisi aggiornata (48) che ha confermato come l'uso del ferro associato agli ESA sia in grado di ridurre il rischio di trasfusioni del 26% e aumentare al contempo la risposta dell'emoglobina (RR 1.17, 95% IC 1.09-1.26).

**Limiti:** mancanza di generalizzabilità dei risultati

La supplementazione marziale dovrebbe essere sempre decisa attraverso l'implementazione negli esami ematochimici dei valori di TSAT e ferritinemia.

Gli studi clinici, tuttavia, presentano alcune variabilità intrinseche nei fattori decisionali riguardanti l'attivazione della supplementazione marziale tra cui i valori di TSAT, ferritinemia e Hb.

La schedula ottimale di ferro gluconato è variabile nei differenti studi, vi è accordo nel poter arrivare a somministrare in media 1000 mg di ferro gluconato per mantenere il meccanismo di eritropoiesi efficace durante somministrazione di ESA.

I dati di efficacia della supplementazione marziale vengono confermati con diversi derivati eritropoietici (darbepoetina, eritropoietina alfa e beta) e in quasi tutte le neoplasie solide oltre che onco-ematologiche.

La supplementazione marziale potrebbe essere consigliata per valori di TSAT > 10% - < 50% e ferritinemia > 100 - < 800.

Ad oggi, vi è indicazione a somministrare terapia sostitutiva con ferro per via endovenosa in tutti i pazienti

neoplastici in trattamento con ESA che abbiano di base o che sviluppino durante il trattamento con ESA valori di TSAT <20% e ferritinemia < 800 ng/ml.

Una meta-analisi recentemente pubblicata da Gafter-Gvili (49) ha evidenziato su 1681 pazienti derivanti da 11 trials randomizzati che l'aggiunta di ferro endovenoso associato all'impiego di ESA determina un significativo incremento della risposta ematopoietica (incremento di Hb > 2g/dl o valori di Hb > 12 g/dl) ed una riduzione altrettanto significativa dell'entità di emotrasfusioni rispetto all'impiego di ferro orale o assenza di impiego di supplementazione marziale.

**Limiti:** mancanza di generalizzabilità dei risultati.

**Bilancio beneficio/danno:** I risultati di queste meta-analisi, che vanno a valutare il ruolo del ferro parenterale in associazione con ESA per il trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia, dimostrano che la terapia in associazione con ferro ed ESA aumenta la risposta eritropoietica nei pazienti anemici rispetto alla sola terapia con ESA. La supplementazione per via endovenosa sembra incrementare la risposta e ridurre l'entità delle trasfusioni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La terapia marziale per via endovenosa associata all'impiego di ESA può essere presa in considerazione, in particolare, in pazienti con carenza funzionale di ferro (39,48).	Condizionata a favore
Moderata	La supplementazione marziale può avvenire attraverso la via venosa (50).	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>		

Oltre a migliorare le percentuali di risposta emoglobinica agli ESA, l'uso del ferro EV permette la riduzione delle dosi di ESA con conseguente potenziale riduzione dei costi (50).

Dalla nefrologia proviene l'indicazione secondo cui la correzione di uno stato di carenza marziale attraverso la somministrazione di ferro EV sarebbe in grado anche di prevenire e/o diminuire la trombocitosi in parte indotta dagli agenti eritropoietici e in parte legata alla stessa carenza marziale. Questo avrebbe, secondo alcuni autori, un possibile impatto positivo sul rischio tromboembolico associato alla somministrazione di ESA (51).

Il prodotto disponibile in Italia per via parenterale è il sodio ferrigluconato (Ferlixit). La dose di ferro elementare

consigliata in associazione a ESA è di 125 mg (2 fiale di Ferlixit) in infusione breve ripetibile (in base ad esigenze cliniche) da 2 volte alla settimana a 1 volta ogni 2 settimane fino a raggiungimento di una dose totale di 750-1000 mg (pazienti con stato del ferro normale) o 2000 mg (carenza funzionale).

**Le preparazioni di ferro EV sono sicure e sostanzialmente prive di effetti collaterali gravi. L'incidenza di SAE era non superiore ai gruppi di controllo (ferro orale, placebo o nulla: RR=1.04) (40) e prevenibili con una dose test di ferro somministrata lentamente in occasione dell'avvio della terapia (52).**

Le formulazioni di ferro più recenti (ad esempio ferro gluconato) appaiono essere sicure e maneggevoli.

Un solo studio non ha rilevato differenza tra attività delle varie formulazioni di ferro (via venosa vs orale vs no supplementazione) in concomitanza con la somministrazione di ESA; tuttavia, emergono alcuni limiti di selezione legati alla valutazione dei fattori decisionali (livelli di TSAT e ferritinemia).

**Tabella 1:** Scale di tossicità per l'anemia (livelli di emoglobina in g/dL)

Grado	Gravità	Scala National Cancer Institute	Scala World Health Organization
0	Nessuna	Limiti normali *	>11
1	Lieve	10-limite normale	9,5-10,9
2	Moderata	8-10	8-9,4
3	Severa	<8	6,5-7,9
4	Rischio per la vita	<6,5	<6,5

\* 14-18 g/dL per gli uomini; 12-16 g/dL per le donne

## Bibliografia

1. Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1336-51.
2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):258-70.
3. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement\_4).
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Management of Cancer- and chemotherapy-induced anemia. V.2.2019 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/growthfactors.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf)

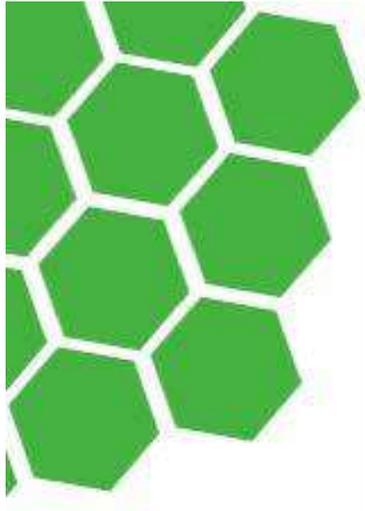
5. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 3:33-6
6. Ludwig H, Fritz E. Anaemia in cancer patients. *Sem Oncol*. 1998;25(3 Suppl 7):2-6.
7. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med*. 2005;352(10):1011-23.
8. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1251-3.
9. Beguin Y. Erythropoietic agents and iron. In Bokemeyer C and Ludwig H (eds): *Anaemia in Cancer*. ESO Scientific updates, Elsevier 2nd edition 2005;Vol 6:199.
10. Vekeman F, Bookhart BK, Duh MS, et al. Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply. *Community oncology* 2008.
11. Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2016;46:1-8.
12. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(10):708-14.
13. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003407.
14. Minton O, Stone P, Richardson A, et al. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006704.
15. Bohlius J, Tonia T, Nuesch E, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014;111(1):33-45.
16. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914-24.
17. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Recombinant human erythropoiesis- stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009;373(9674):1532-42.
18. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(11):E62-71.
19. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced-anemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2838-47.
20. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010;102(2):301-15.
21. Hadland B, Longmore GD. Erythroid-stimulating agents in cancer therapy: potential dangers and biologic mechanisms. *J Clin Oncol* 2009, 25:4217-26.
22. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, et al. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1249-58.
23. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin; a follow-up report from Research on Adverse Drug Events and Reports. *Blood* 2005;106(10):3343-7.
24. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1018-26.
25. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):818-30.
26. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, et al. The risk for anemia with targeted therapies for solid tumors. *Oncologist*. 2012;17(5):715-24.
27. Xu J, Tian D. Hematologic toxicities associated with mTOR inhibitors temsirolimus and everolimus in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(1):67-74.
28. Kimura Y, Ding B, Imai N, et al. C-Kit-mediated functional positioning of stem cells to their niches is essential for maintenance and regeneration of adult hematopoiesis. *PloS One* 2011;6(10):e26918.
29. Weisel KC, Yildirim S, Schweikle E, et al. Effect of FLT3 inhibition on normal hematopoietic progenitor

- cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1106:190–6.
30. Hedenus M, Birgegård G, Hedenus M, et al. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol.* 2009;26(1):105-15.
  31. Canon JL, Vansteenkiste J, Bodoky G, et al. Randomized, double blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):273-84.
  32. Glaspy J, Vadhan-Raj S, Patel R, et al. Randomized comparison of every-2-week darbepoetin alfa and weekly epoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia: the 20030125 Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2290-7.
  33. Steensma DP, Molina R, Sloan JA, et al. Phase III study of two different dosing schedules of erythropoietin in anemic patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1079-89.
  34. Walrafen P, Verdier F, Kadri Z, et al. Both proteasomes and lysosomes degrade the activated erythropoietin receptor. *Blood.* 2005;105(2):600-8.
  35. Glaspy J, Henry D, Patel R, et al. Effects of chemotherapy on endogenous erythropoietin levels and the pharmacokinetics and erythropoietic response of darbepoetin alfa: a randomised clinical trial of synchronous versus asynchronous dosing of darbepoetin alfa. *Eur J Cancer.* 2005;41(8):1140-9.
  36. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood.* 1992 Oct 1;80(7):1639-47.
  37. Henry DH. Supplemental iron: a key to optimizing the response of cancer related anemia to rHuEpo. *Oncologist.* 1998;3(4):275-8.
  38. Aapro M, Osterborg A, Gascón P, et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1954-62.
  39. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):179-87.
  40. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1301-7.
  41. Maccio' A, Madeddu C, Gramignano G, et al. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study. *Oncologist.* 2010;15(8):894-902.
  42. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-induced anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1619-25
  43. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter controlled trial comparing the efficacy and safety of Darbepoetin alpha administered every three weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1611-8.
  44. Hedenus M, Birgegård G, Näsman P, et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia.* 2007;21(4):627-32.
  45. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist.* 2007;12(2):231-42.
  46. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, et al. Phase III, randomized study of effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:97-105.
  47. Auerbach M, Silberstein PT, Webb RT, et al. Darbepoetin alfa 300 or 500 Ig once every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *Am J Hematol.* 2010 Sep;85(9):655-63.
  48. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009624.
  49. Gafter Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of

---

chemotherapy-induced anemia-systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2013;52:18-29.

50. Szucs TD, Blank PR, Schwenkglens M, et al. Potential health economic impact of intravenous iron supplementation to erythropoiesis-stimulating agent treatment in patients with cancer- or chemotherapy-induced anemia. *Oncology.* 2011;81(1):45-9.
51. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1571-5.
52. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet.* 2007;369(9572):1502-4.



## **Allegato 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)**



Quesito 3, sezione "anemia nel paziente neoplastico"

Autore/i: ACT

Domanda: Il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA rispetto a nessun trattamento in pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia con intento curativo

Setting: inpatients

Bibliografia: Glaspy, British Journal of Cancer (2010) 102, 301 – 315

Certainty assessment							Ne 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	il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival</b>												
57	studi randomizzati	non importante <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	875/8343 (10.5%) <sup>c</sup>	670/6980 (9.6%)	<b>OR 1.06</b> (0.97 a 1.15)	<b>5 più per 1.000</b> (da 3 meno a 13 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Qualità della vita - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
<b>Riduzione delle emotrasfusioni - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
<b>Frequenza eventi trombotici</b>												
44	studi randomizzati	non importante <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	318/7237 (4.4%)	243/5959 (4.1%)	<b>OR 1.48</b> (1.28 a 1.72)	<b>18 più per 1.000</b> (da 11 più a 27 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Spiegazioni**

a. Gli autori non riportano le informazioni necessarie per la determinazione della qualità dello studio. Nonostante ciò, il gran numero di studi e di pazienti inclusi, porta ad escludere la presenza di bias rilevanti

b. La meta-analisi di Glaspy comprende sia studi condotti in pazienti trattati a scopo curativo che studi (la maggioranza) in pazienti metastatici. Pertanto, la popolazione a cui viene applicata la raccomandazione (pz trattati a scopo curativo) non è del tutto sovrapponibile alla popolazione degli studi della meta-analisi

c. Numero di eventi stimati da OR e il numero totale di pazienti inclusi in tutti gli studi

### QUESITO 3

**Dovrebbe il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA vs nessun trattamento essere utilizzato per Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia con intento curativo**

POPULATION:	Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia con intento curativo
INTERVENTION:	il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)
COMPARISON:	nessun trattamento
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Qualità della vita; Riduzione delle emotrasfusioni; Frequenza eventi trombotici;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

### VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Trivial</li> </ul>	E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021.	

- o Small
- o Moderate
- o Large
- o Varies
- o Don't know

Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 57 studi.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessun trattamento	Rischio con il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)				
Overall survival	Popolazione in studio		<b>OR 1.06</b> (0.97 a 1.15)	15323 (57 RCT) <sup>a</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>b,c</sup>	
	96 per 1.000	<b>101 per 1.000</b> (93 a 109) <sup>a</sup>				
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	
Riduzione delle emotrasfusioni - non riportato	-	-	-	-	-	

- a. Numero di eventi stimati da OR e il numero totale di pazienti inclusi in tutti gli studi
- b. La meta-analisi di Glaspy comprende sia studi condotti in pazienti trattati a scopo curativo che studi (la maggioranza ) in pazienti metastatici. Pertanto, la popolazione a cui viene applicata la raccomandazione (pz trattati a scopo curativo) non è del tutto sovrapponibile alla popolazione degli studi della meta-analisi
- c. Gli autori non riportano le informazioni necessarie per la determinazione della qualità dello studio. Nonostante ciò, il gran numero di studi e di pazienti inclusi, porta ad escludere la presenza di bias rilevanti

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>● Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita attraverso una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full text sono stati inclusi 57 studi.</p>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun trattamento</th> <th>Rischio con il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frequenza eventi trombolici</td> <td>Popolazione in studio 41 per 1.000</td> <td><b>59 per 1.000</b> (52 a 68)</td> <td><b>OR 1.48</b> (1.28 a 1.72)</td> <td>13196 (44 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA<sup>a,b</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessun trattamento	Rischio con il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)	Frequenza eventi trombolici	Popolazione in studio 41 per 1.000	<b>59 per 1.000</b> (52 a 68)	<b>OR 1.48</b> (1.28 a 1.72)	13196 (44 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a,b</sup>		<p>a. Gli autori non riportano le informazioni necessarie per la determinazione della qualità dello studio. Nonostante ciò, il gran numero di studi e di pazienti inclusi, porta ad escludere la presenza di bias rilevanti</p> <p>b. La meta-analisi di Glaspy comprende sia studi condotti in pazienti trattati a scopo curativo che studi (la maggioranza ) in pazienti metastatici. Pertanto, la popolazione a cui viene applicata la raccomandazione (pz trattati a scopo curativo) non è del tutto sovrapponibile alla popolazione degli studi della meta-analisi</p>			
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti											
	Rischio con nessun trattamento	Rischio con il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA)																			
Frequenza eventi trombolici	Popolazione in studio 41 per 1.000	<b>59 per 1.000</b> (52 a 68)	<b>OR 1.48</b> (1.28 a 1.72)	13196 (44 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a,b</sup>																
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>La certezza delle prove è stata considerata complessivamente MODERATA per indirectness.</p>	
<p><b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	
<p><b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<p><b>Equity</b></p>		

What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Va rie s	Don' t kno

GIUDIZI							
							w
DESIRABLE EFFECTS	<b>Trivial</b>	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	<b>Trivial</b>		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

GIUDIZI							
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

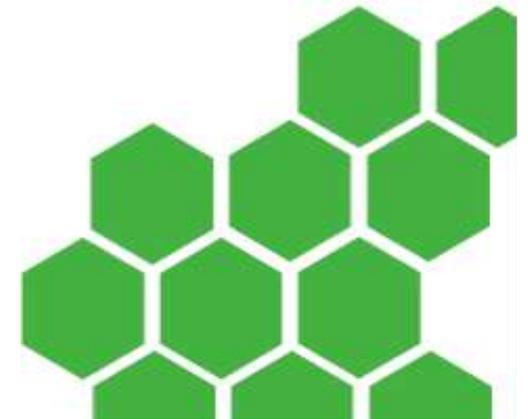
### CONCLUSIONI

#### Recommendation

Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con chemioterapia ad intento curativo gli ESA possono essere presi in considerazione.



## **Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi**



## La neutropenia chemio-indotta

**Quesito 1. Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi primaria con GSF e con quale formulazione?**

**Quesito 2 - Nei pazienti con rischio di NF >20%, quando è indicata la profilassi secondaria con GSF e con quale formulazione?**

**Quesito 3 - Il trattamento del paziente neutropenico febbrile prevede l'utilizzo di G-CSF e nel caso, quale formulazione?**

**Quesito 4 - Considerando diverse situazione cliniche, per quanto tempo va somministrato il GCSF?**

**Quesito 5 – Nei pazienti a rischio di neutropenia febbrile è raccomandabile un GCSF long-acting rispetto a uno giornaliero?**

### MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2021)

```
((((( "Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Neoplasms/metabolism"[Mesh] )) OR ("Febrile Neutropenia"[Mesh]) OR ("Febrile Neutropenia*"[Title/Abstract] OR "chemotherapy-induced neutropenia"[Title/Abstract] OR "chemotherapy-related febrile neutropenia"[Title/Abstract])) AND (((("G-CSF granulocyte colony stimulating factor"[Title/Abstract] OR (27822615[UID])) OR ("G-CSF prophylactic treatment"[Title/Abstract] OR "Prophylactic G-CSF"[Title/Abstract])) OR (((("Filgrastim"[Mesh] OR "Lenograstim"[Mesh] OR "pegfilgrastim" [Supplementary Concept] OR (Filgrastim[Title/Abstract] OR Zarxio[Title/Abstract] OR "Filgrastim-sndz"[Title/Abstract] OR "Tbo-Filgrastim"[Title/Abstract] OR "Tbo Filgrastim"[Title/Abstract] OR Granix[Title/Abstract] OR Topneuter[Title/Abstract] OR Neupogen[Title/Abstract] OR lenograstim [Title/Abstract] OR Granocyte[Title/Abstract] OR Euprotin[Title/Abstract] OR pegfilgrastim[Title/Abstract] OR lipegfilgrastim[Title/Abstract] OR Neulasta[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))
```

**Records: 674**

### Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2021)

```
#1 neoplasms NEAR/6 (complication OR 'adverse event' OR 'drug administration' OR 'adverse drug reaction')  
#2 'febrile neutropenia'/exp/mj  
#3 'febrile neutropenia*' OR 'chemotherapy-induced neutropenia' OR 'chemotherapy-related febrile neutropenia':ti,ab  
#4 #2 OR #3  
#5 #1 OR #4  
#6 'granulocyte colony stimulating factor'/exp/mj  
#7 'colony stimulating factor' OR granulocyte OR 'g csf' OR 'granulocyte colony-stimulating factor':ti,ab  
#8 'filgrastim'/exp/mj OR 'lenograstim'/exp/mj OR 'pegfilgrastim'/exp/mj OR 'lipegfilgrastim'/exp/mj  
#9 filgrastim OR zarxio OR 'filgrastim-sndz' OR 'tbo-filgrastim' OR 'tbo filgrastim' OR granix OR topneuter OR neupogen OR lenograstim OR granocyte OR euprotin OR pegfilgrastim OR lipegfilgrastim OR neulasta:ti,ab
```

#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 #5 AND #10

#12 #5 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 1008**

### L'anemia nel paziente neoplastico

**Quesito 1 – Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia è indicato l'uso degli ESA?**

**Quesito 2 - Le trasfusioni di emazie sono raccomandate nei pazienti sottoposti a chemioterapia che necessitano di correzione immediata dell'anemia?**

**QUESITO 3 GRADE: Nei pazienti affetti da neoplasie trattabili con una chemioterapia ad intento curativo è raccomandabile il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoesi (ESA)?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2021)**

("neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms]) AND ("anemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "anemia/etiology"[MeSH Terms] OR "anemia/metabolism"[MeSH Terms] OR "anemia/pathology"[MeSH Terms] OR ("anemia, hypochromic/chemically induced"[MeSH Terms] OR "anemia, hypochromic/drug therapy"[MeSH Terms] OR "anemia, hypochromic/therapy"[MeSH Terms]) OR ("cancer-associated anemia"[Title/Abstract] OR "cancer-associated anemia"[Title/Abstract])) AND ("Erythropoietin"[MeSH Terms] OR "epoetin beta"[Supplementary Concept] OR ("erythropoietic proteins"[Title/Abstract] OR "human erythropoietin"[Title/Abstract] OR "Erythropoietin"[Title/Abstract] OR "Epoetin Alfa"[Title/Abstract] OR "Epoetin Alfa Hexal"[Title/Abstract] OR "Eprex"[Title/Abstract] OR "Heberitro"[Title/Abstract] OR "Procrit"[Title/Abstract] OR "Binocrit"[Title/Abstract] OR "Epogen"[Title/Abstract] OR "Darbepoietin alfa"[Title/Abstract] OR "Aranesp"[Title/Abstract] OR "Darbepoietin alfa"[Title/Abstract] OR "epoetin beta"[Title/Abstract] OR "Recormon"[Title/Abstract] OR "NeoRecormon"[Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))))

**Records: 328**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2021)**

#1 'anemia' NEAR/6 (cancer OR 'neoplasm' OR 'cancer-associated' OR 'cancer associated' OR 'caner related')

#2 'erythropoietin'/exp/mj

#3 'erythropoiesis stimulating agents' OR 'erythropoietic proteins' OR 'human erythropoietin' OR erythropoietin OR 'epoetin alfa' OR 'epoetin alfa hexal' OR eprex OR heberitro OR procrit OR binocrit OR epogen OR 'darbepoietin alfa' OR aranesp OR aranest OR 'darbepoietin alfa' OR 'epoetin beta' OR recormon OR 'neorecormon' OR 'epoetin tetra':ti,ab

#4 #1 AND (#2 OR #3) AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 151**

**Quesito 4 – Nei pazienti con carenza marziale quale supporto di ferro deve essere associato alla terapia con ESA?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2021)**

("neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms]) AND ("anemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "anemia/etiology"[MeSH Terms] OR "anemia/metabolism"[MeSH Terms] OR "anemia/pathology"[MeSH Terms] OR ("anemia, hypochromic/chemically induced"[MeSH Terms] OR "anemia, hypochromic/drug therapy"[MeSH Terms] OR "anemia, hypochromic/therapy"[MeSH Terms]) OR ("cancer-associated anemia"[Title/Abstract] OR "cancer-associated anemia"[Title/Abstract])) AND ("Erythropoietin"[MeSH Terms] OR "epoetin beta"[Supplementary Concept] OR ("erythropoietic proteins"[Title/Abstract] OR "human erythropoietin"[Title/Abstract] OR "Erythropoietin"[Title/Abstract] OR "Epoetin Alfa"[Title/Abstract] OR "Epoetin Alfa Hexal"[Title/Abstract] OR "Eprex"[Title/Abstract] OR "Heberitro"[Title/Abstract] OR "Procrit"[Title/Abstract] OR "Binocrit"[Title/Abstract] OR "Epogen"[Title/Abstract] OR "Darbepoietin alfa"[Title/Abstract] OR "Aranesp"[Title/Abstract] OR "Darbepoietin alfa"[Title/Abstract] OR "epoetin beta"[Title/Abstract] OR "Recormon"[Title/Abstract] OR "NeoRecormon"[Title/Abstract])) AND ("Erythrocyte Transfusion"[MeSH Terms] OR ("erythrocyte transfusion\*" [Title/Abstract] OR "red blood cell transfusion\*" [Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))))

**Records: 46**

**17/03/2021**

((("neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms])) AND (((((( "Iron/administration and dosage"[Mesh] OR "Iron/therapeutic use"[Mesh] )) OR "Iron Compounds/therapeutic use"[Mesh])) OR (Iron[Title/Abstract])) AND (((("Erythropoietin"[MeSH Terms] OR "epoetin beta"[Supplementary Concept] OR ("erythropoietic proteins"[Title/Abstract] OR "human erythropoietin"[Title/Abstract] OR "Erythropoietin"[Title/Abstract] OR "Epoetin Alfa"[Title/Abstract] OR "Epoetin Alfa Hexal"[Title/Abstract] OR "Eprex"[Title/Abstract] OR "Heberitro"[Title/Abstract] OR "Procrit"[Title/Abstract] OR "Binocrit"[Title/Abstract] OR "Epogen"[Title/Abstract] OR "Darbepoietin alfa"[Title/Abstract] OR "Aranesp"[Title/Abstract] OR "Darbepoietin alfa"[Title/Abstract] OR "epoetin beta"[Title/Abstract] OR "Recormon"[Title/Abstract] OR "NeoRecormon"[Title/Abstract])))))) AND ((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))))

**Records: 49**

**Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2021)**

#1 'anemia' NEAR/6 (cancer OR 'neoplasm' OR 'cancer-associated' OR 'cancer associated' OR 'caner related')

#2 'erythropoietin'/exp/mj

#3 'erythropoiesis stimulating agents' OR 'erythropoietic proteins' OR 'human erythropoietin' OR erythropoietin OR 'epoetin alfa' OR 'epoetin alfa hexal' OR eprex OR heberitro OR procrit OR binocrit OR epogen OR 'darbepoietin alfa' OR aranesp OR aranest OR 'darbepoietin alfa' OR 'epoetin beta' OR recormon OR 'neorecormon' OR 'epoetin teta':ti,ab

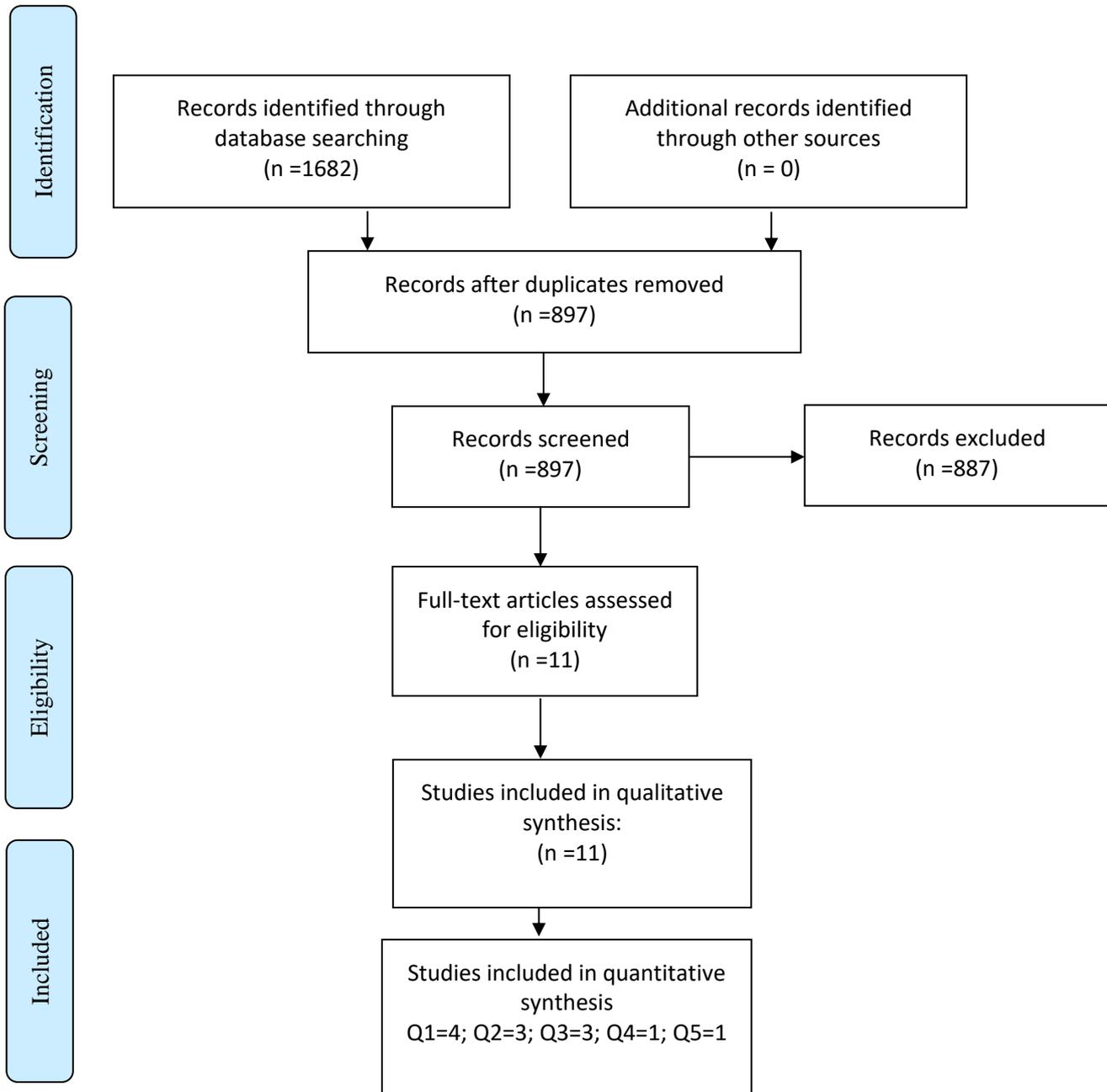
#4 ('erythrocyte transfusion'/exp/mj) OR 'erythrocyte transfusion\*' OR 'red blood cell transfusion\*':ti,ab

#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4

**Records: 166**

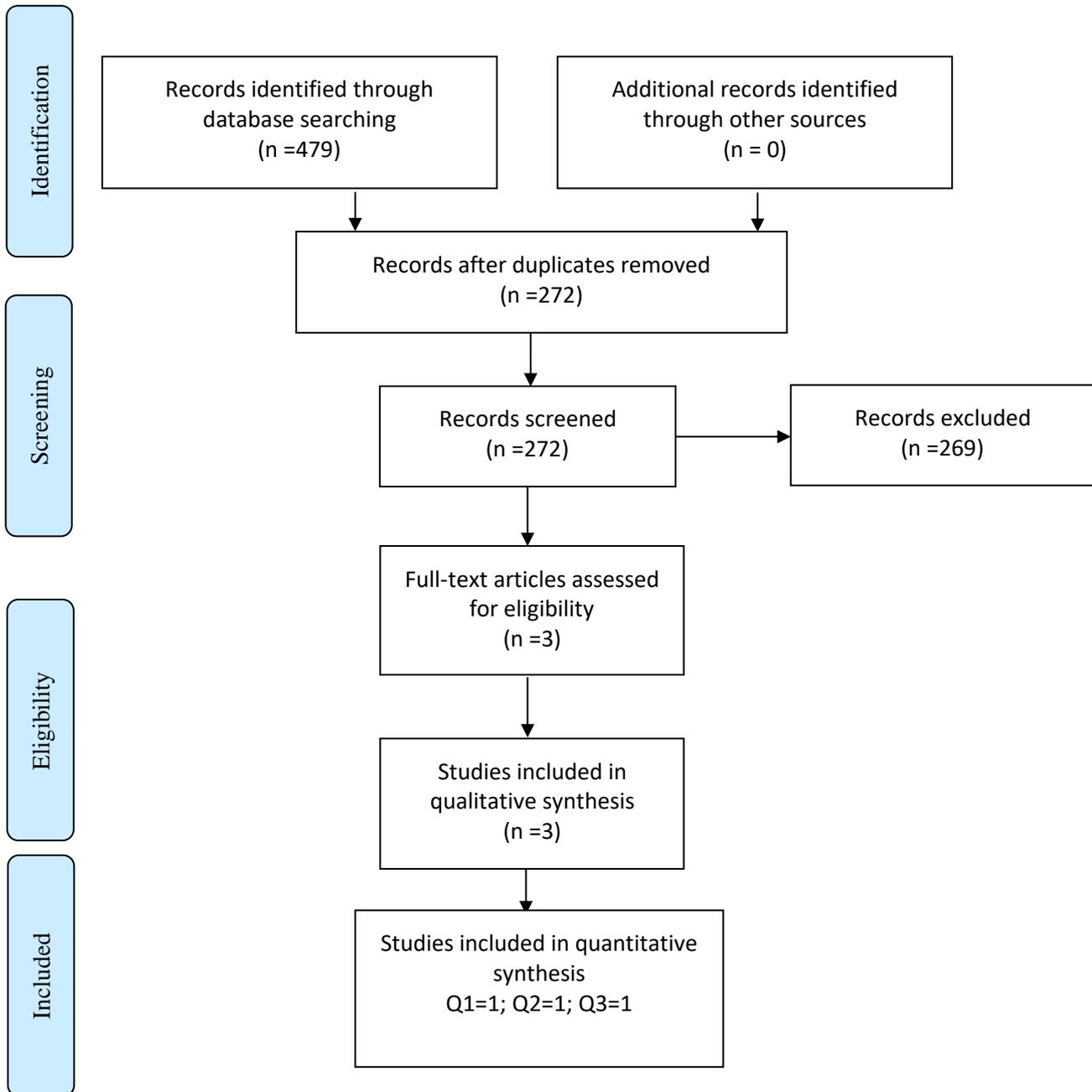


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 – Q5 : La Neutropenia Chemo-indotta**



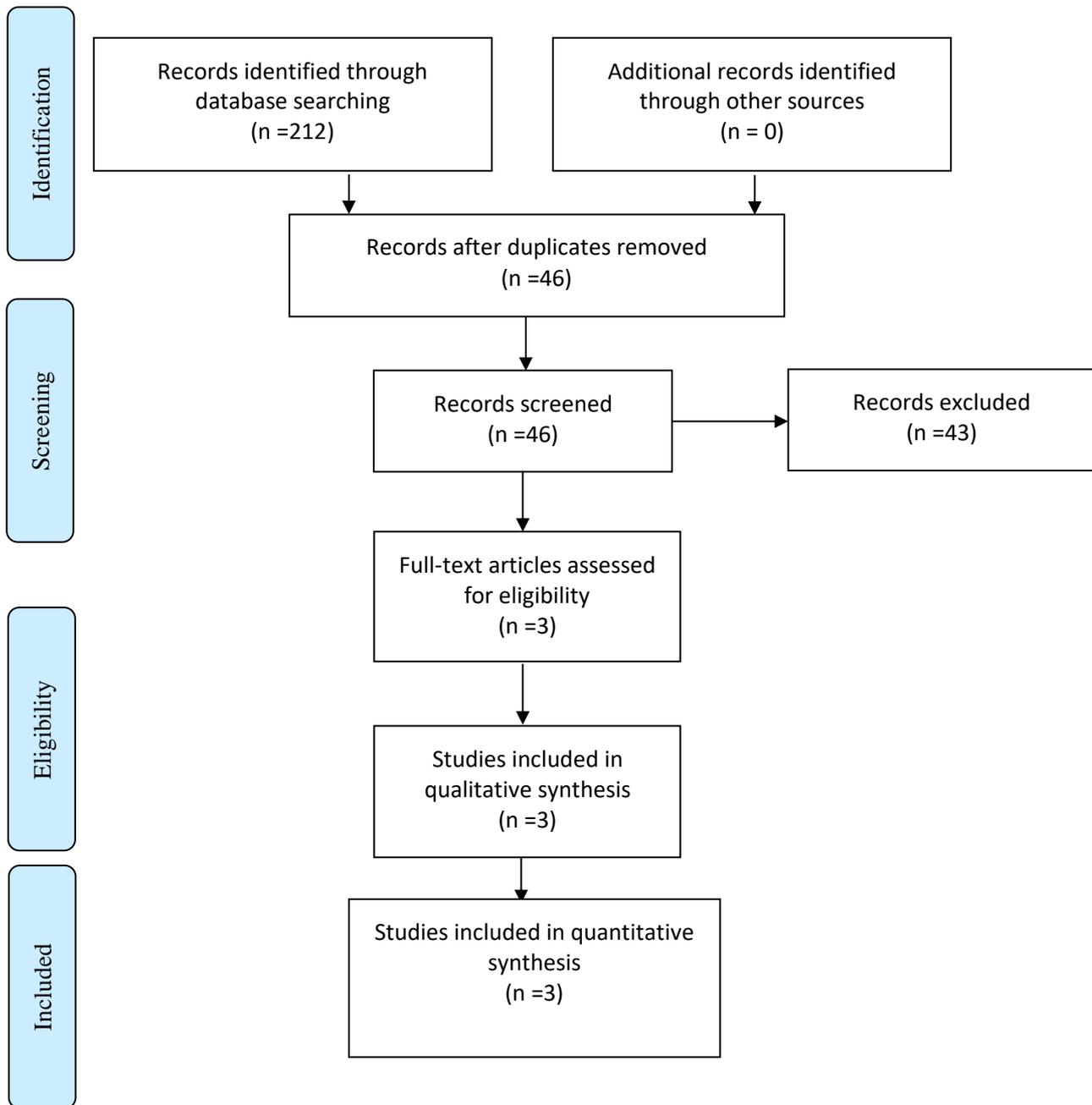


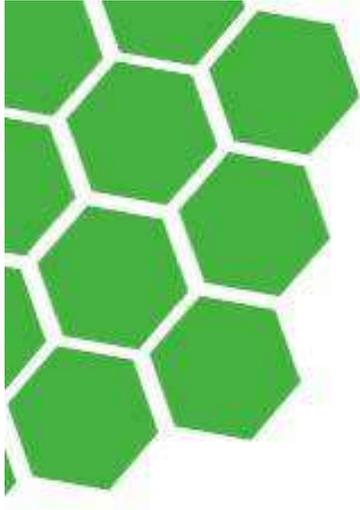
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1-Q3: L'anemia nel paziente neoplastico**





### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4





## **Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM 2021**



Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.  
Finalità e caratteristiche.  
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

**24 giugno 2021**

# Indice

<b>LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE .....</b>	<b>69</b>
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....	69
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	69
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	69
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	69
C. METODOLOGIA	70
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	74
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	74
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	74
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	74
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	74
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....	75
4. BIBLIOGRAFIA.....	77
<b>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....</b>	<b>78</b>
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	78
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	78
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	78
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	79
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	79
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	79
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	80
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	82
Qualità dell'evidenza (GRADE)	83
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	85
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	86
3. Raccomandazioni cliniche .....	86
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	87
3.2. GRADE-Adolopment	89
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA .....	89
5. CRITICAL APPRAISAL .....	89
6. Voci bibliografiche .....	92

# LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

## 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

## 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

### A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

### B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

## C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

**Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del .....").**

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

**P:** Nei pazienti con *(menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

**I:** il trattamento con *(descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

**C:** è suscettibile di impiego in alternativa a *(descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

**O:** con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno *(elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)"*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che <b>i benefici sono prevalenti sui danni</b> )
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni</b> )
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici</b> )
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che <b>i danni sono prevalenti sui benefici</b> )

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)  
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").  
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

#### **D. REVISIONE DEI DOCUMENTI**

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d'accordo”.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

#### **E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE**

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà “Nessun conflitto dichiarato”. Vedi “Come leggere le raccomandazioni” all'inizio di ogni singola LG.

#### **F. AGGIORNAMENTO PERIODICO**

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

#### **G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM**

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

#### **H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE**

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

### 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione standard) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: [http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

	AIOM	ment
Contenuto generale della LG chiaramente espresso	✓	Espresso nel manuale metodologico
Termini clinici chiaramente definiti		
Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
Composti da tutte le figure professionali rilevanti		Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
Considerazione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.)		Non in tutte le LG

inclusa			
zatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	✓		lizzazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
di sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓		cita ricerca bibliografica
ri espliciti per selezionare le evidenze	✓		
rizzazione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)			
a descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓		lizzazione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
fici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓		
espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓		
viste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓		
edure di aggiornamento continuo	✓		
omandazioni specifiche e non ambigue	✓		
oni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓		esto vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
omandazioni chiave facilmente identificabili	✓		
rizzazione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
citazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	✓		enti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
iderazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
ri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓		verso il progetto RIGHT
ione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓		
itto di interesse registrato e disponibile	✓		onibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	1	2	3	4	5
ttivo generale della LG chiaramente espresso					
iti clinici chiaramente definiti					
lizzazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa					
l costituiti da tutte le figure professionali rilevanti					
ione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa					
zatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati					
di sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili					
ri espliciti per selezionare le evidenze					
rizzazione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)					
a descrizione del metodo per formulare la raccomandazione					
fici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione					
espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto					
viste da esperti esterni prima della pubblicazione					
edure di aggiornamento continuo					
omandazioni specifiche e non ambigue					
oni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione					
omandazioni chiave facilmente identificabili					
rizzazione della facilità/difficoltà di implementazione della LG					
citazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica					
iderazione dei potenziali costi di applicazione delle LG					
ri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG					
ione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG					
itto di interesse registrato e disponibile					

& solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2006 Nov 21;4:13.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

# METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

## 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

**il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

**è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

**(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

## 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta,

relativamente ai benefici e ai danni osservati)<sup>1</sup>. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi ( con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

### 2.3.2. *Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015*

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

---

<sup>1</sup> descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

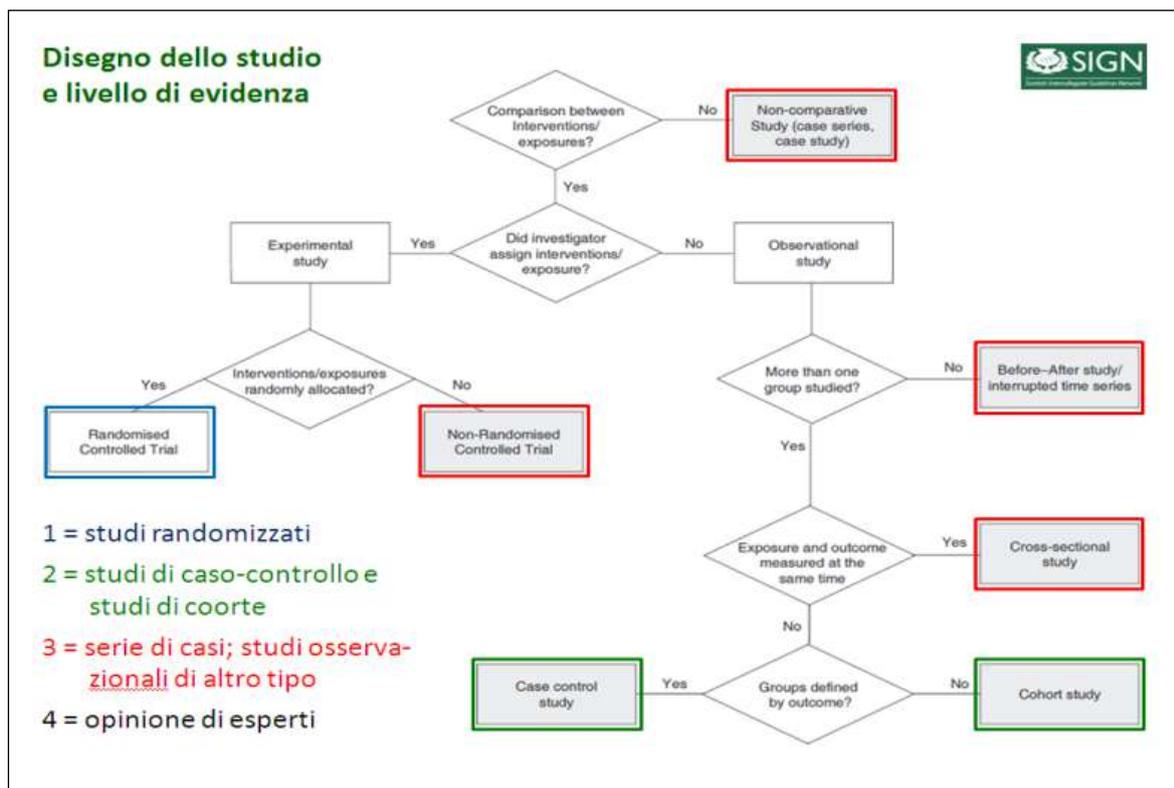


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto

<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### **2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"**

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A<sup>2</sup>** a **B<sup>3</sup>**.

---

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

## Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
    - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
    - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
    - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
      - .i. esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
    - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
      - .i. altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - 2. *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- 
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- 
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
    - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- 
- ✓ **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si

manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti. A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

<b>Tipo di prove</b>	<b>Studio controllato e randomizzato = alta</b>
	<b>Studio osservazionale = bassa</b>
	<b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol>

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

<b>Livello certezza</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

- una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### **3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche**

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) <sup>5</sup>	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Certeza delle Prove</b>
La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Certeza globale delle prove: .....</b>
<b>COI:</b>

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

### 3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	

È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	

Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
<b>RECLUTAMENTO</b>	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
<b>MANTENIMENTO</b>	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
<b>MISURAZIONE</b>	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
<b>FOLLOW-UP</b>	
Contenimento dei drop-out	
<b>CONFONDIMENTO</b>	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
<b>ASSOCIAZIONE</b>	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS:** *per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati*. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

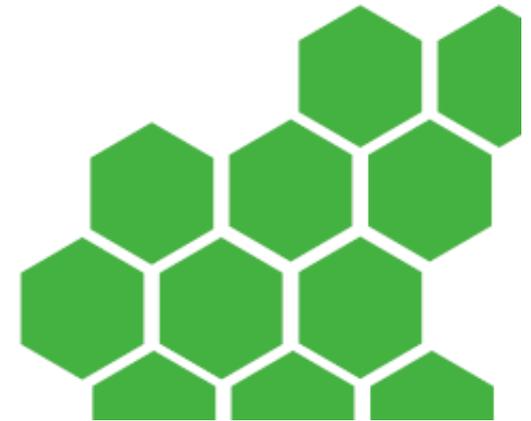
Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### *Esempio*

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



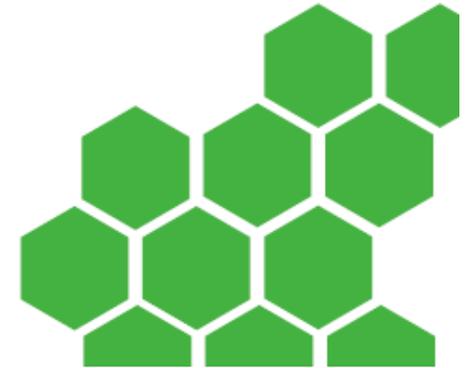
## **Appendice 4: Commenti revisori esterni**



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Roberto M. Lemoli	1. Fig.1. Uso del G-CSF in profilassi primaria per cicli con rischio di NF fra il 10% e il 20%. Fra i fattori di rischio individuali viene, giustamente, identificata età superiore 65 anni. Questo solo per il sesso femminile? Vi sono studi che mostrano differenze fra sessi per l'uso della profilassi primaria nei pazienti di età superiore a 65 anni?	1. Tolta dalla Fig. 1 “sesso femminile”
	2. Fig.3 e Quesito 2. Uso del G-CSF in profilassi secondaria per terapie con rischio di NF maggiore del 20%. La qualità globale delle prove mi sembra “moderata” piuttosto che “bassa”. Il trial randomizzato a cui si fa riferimento ha indubbi bias di disegno ma i dati sono piuttosto significativi. Secondo le mie conoscenze sulla pratica clinica, la forza della raccomandazione potrebbe essere modificata da “condizionata a favore” a “forte a favore”.	2. Rifiutata: la qualità delle prove risulta bassa perché esiste sia rischio di bias che di imprecisione delle stime (bassa numerosità campionaria e basso numero di eventi)
	3. Quesito 4. Per quanto tempo va somministrato il G-CSF? Il quesito riguarda 2 tempi “fissi” analizzati in uno studio randomizzato. La raccomandazione che ne segue mi sembra in contrasto con i risultati della sezione precedente Modalità di somministrazione in cui ci si riferisce al raggiungimento di un valore di ANC maggiore di 1000/uL	3. Rifiutata: premesso che gli studi venivano disegnati per durata di erapie con GCSF fatte fino al raggiungimento di ANC > di 1000/uL, questoto studio ha solo valutato un tempo di somministrazione alternativo tenendo conto della “real life” clinical practice: la raccomandazione espressa non è contrastante.
	4. P.44. Somministrazione di FEev durante la terapia con ESA: vi sono referenze riguardo il valore di ferritina inferiore a 800 ng/mL ? nel caso positivo dovrebbero essere riportate perché lo statement è molto forte.	4. Accettata, non ci sono referenze.



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per disciplinare la regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARCO

Cognome DANOVA

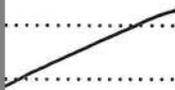
Qualifica Dirigente c. Medicine Oncologica

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliera di Pavia

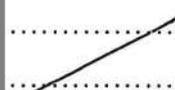
Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per conto di ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte, indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o no remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione di una ditta farmaceutica);

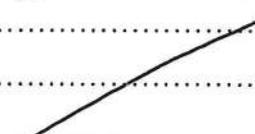
SS



- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente da dichiarare.



- lavoro di consulenza o di direzione generale, appaltato da ditte farmaceutiche.



Interessi finanziari nel capitale dell'industria farmaceutica:

altro

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

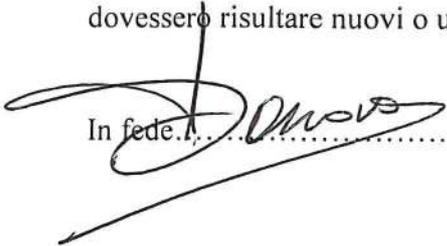
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 21 Dic 2020



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome DR. ANDREA  
Cognome ANTONUZZO  
Qualifica PIRIGENTE URBICO I CIVIL  
Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA PISANA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

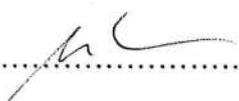
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 5/1/21.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FEDERICA .....

Cognome..... ZOLATO .....

Qualifica..... DELEGATE MEDICO ONCOLOGIA .....

Ente di appartenenza..... OSPEDALE S.M. GIUSEPPE ASL LATINA .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... nesso .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... nesso .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... nesso .....

**Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria *nessi*

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. *nessi*

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

*nessi*

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica o'ltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *S. Salomon* *14/04/2014*  
Data:.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIANNA  
Cognome..... TURRINI  
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO  
Ente di appartenenza..... USL TOSCANA SUD EST - OSPEDALE  
SANTA MARIA ALLA GROCCIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

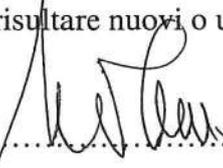
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..........Data..........



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PAOLO  
Cognome..... PRONZATO  
Qualifica..... di teste , OVULOGIA MEDICA  
Ente di appartenenza..... IRCCS POLICLINICO SAN MARTINO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

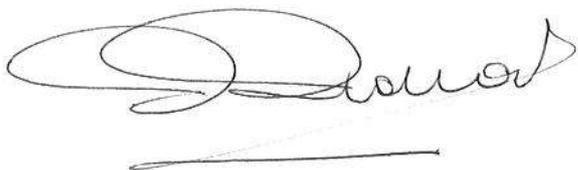
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 31/12/2020





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANDREA  
Cognome... SBRANA  
Qualifica... ONCOLOGO MEDICO - DIRIGENTE MEDICO 1° LIVELLO  
Ente di appartenenza... AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PAVIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:..... *NO* .....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... *NO* .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... *NO* .....

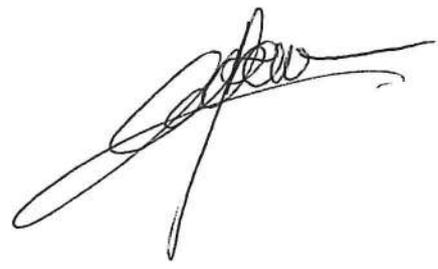
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... *NO* .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *Fisa* ..... Data..... *04.01.2021* .....





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO GARMÉLO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... NESSUNO .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Antoine Tzif* Data. *6/9/21* .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Roberto Massimo.....Cognome...Lemoli.....

Qualifica Professore Ordinario di Ematologia, Università di Genova- Direttore UOC Clinica Ematologica IRCCS Policlinico San Martino, Genova.....

Ente di appartenenza:...Università di Genova.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

...NO.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

In fede  Data...08/03/2021.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Lucia.....

Cognome.....Del Mastro.....

Qualifica.....Prof. II fascia Oncologia – Direttore UOSD Breast Unit

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Genova.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  - attività di consulenza e/o partecipazione ad advisory board e/o attività come relatore e/o sponsorizzazione per partecipazione a congressi per le seguenti industrie: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, Ipsen, Takeda, Celgene, Eisai, Genomic Health, General Electric, Amgen, Pierre Fabre, Genomic Health, Daiichi Sankyo, Astrazeneca, Seagen

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

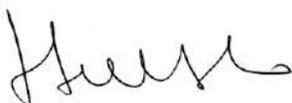
sponsorizzazione per partecipazione a congressi dalle seguenti industrie: Roche, Pfeizer, Celgene,

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data.....04/01/2021..



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

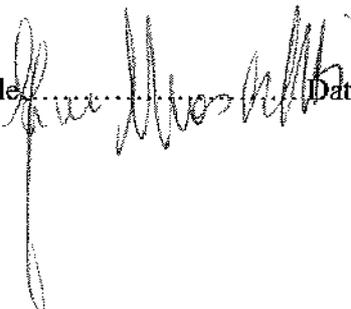
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  
.....  
Data...07/01/2020..



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

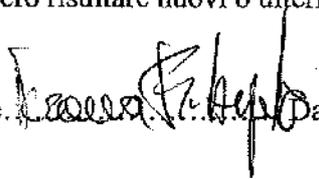
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida 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.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG 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);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta  
Presidente AIOM