



Ospedale Niguarda
Cancer Center

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

La qualità della vita nelle terapie ematologiche

Macroglobulinemia di Waldenstrom:
vivere con una patologia rara
I medici incontrano i pazienti

21 Aprile 2018

Anna Maria Frustaci

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Cosa definisce la qualità di vita

**COMPONENTE
FUNZIONALE**



Sociale → famiglia/amici
Fisica → attività quotidiane
Emotivo → stabilità, controllo
Intellettuale → capacità di prendere decisioni

**COMPONENTE
PERCETTIVA**



Soddisfazione → senso di benessere
Stato di salute → paragonato agli altri

DEFINIZIONE GENERALE

Dimensioni legate alla salute (HRQoL)

- **Benessere fisico:** mobilità, capacità di eseguire alcune attività fisiche
- **Benessere psicologico:** stato cognitivo, ansia, depressione
- **Benessere sociale:** capacità di interazione sociale, comunicatività
- **Benessere di ruolo:** capacità lavorativa e produttiva, capacità di eseguire le normali attività domestiche
- **Stato di salute generale**

DEFINIZIONE GENERALE

Dimensioni non HRQoL

- **Personalì-individuali** (ad es. desideri, obiettivi, valori, convinzioni, personalità)
- **Personalì sociali** (ad es. famiglia, amici, reddito)
- **Ambiente naturale** (ad es. inquinamento, clima, aria, acqua)
- **Ambiente sociale** (cultura, scuola ed istruzione, servizi)

Qualità della vita correlata alla Salute: definizione

Il termine **qualità della vita correlata alla salute** si riferisce genericamente al **benessere** (emotivo, sociale e fisico) di un individuo ed alla sua **capacità** di adempiere ai compiti della vita quotidiana in maniera soddisfacente.

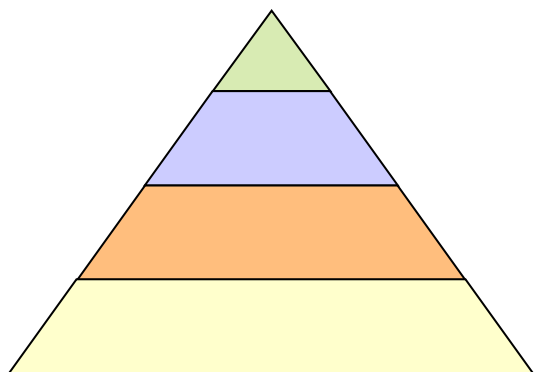
Definizione di Salute dell'OMS (1948):

La salute è lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale e non solamente l'assenza di malattia

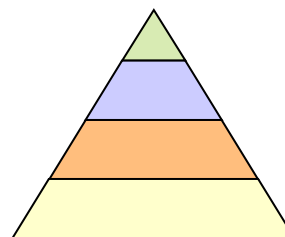
Qualità della vita correlata alla Salute: definizione

Se la qualità di vita riflette il modo in cui le persone percepiscono il proprio stato di salute e altre condizioni della vita in generale, l'aspetto interessante di questa definizione è la **centralità della persona e la sua soggettività**

Individui in buona salute

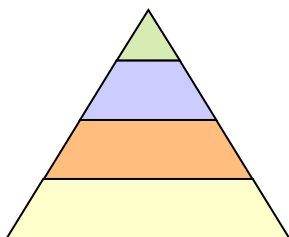


**Dimensioni della qualità della vita
non correlate alla salute**

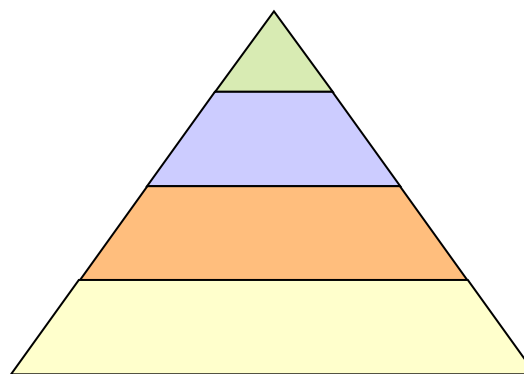


**Dimensioni della qualità della
vita correlate alla salute**

Individui con malattia cronica

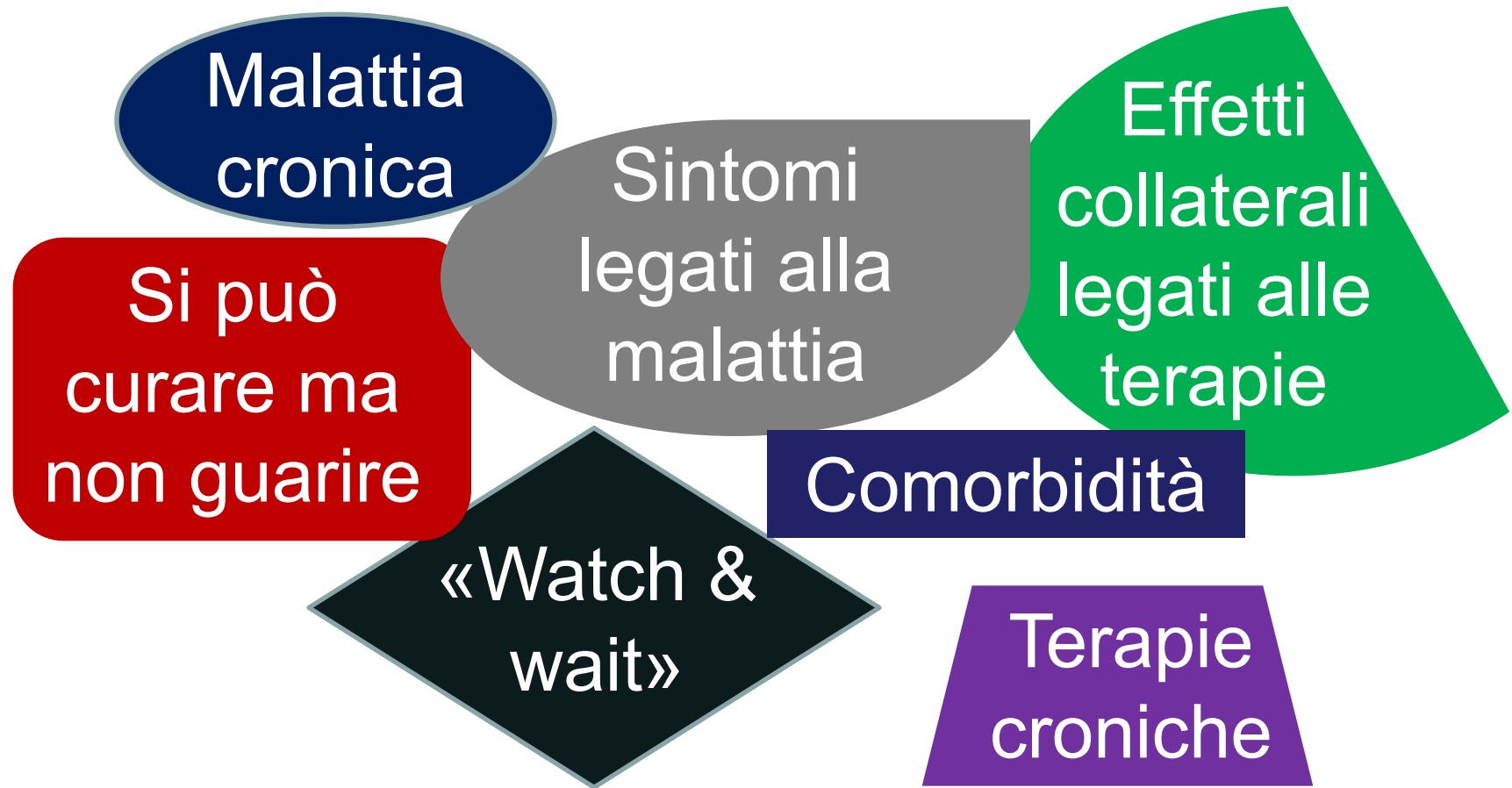


**Dimensioni della qualità della vita
non correlate alla salute**

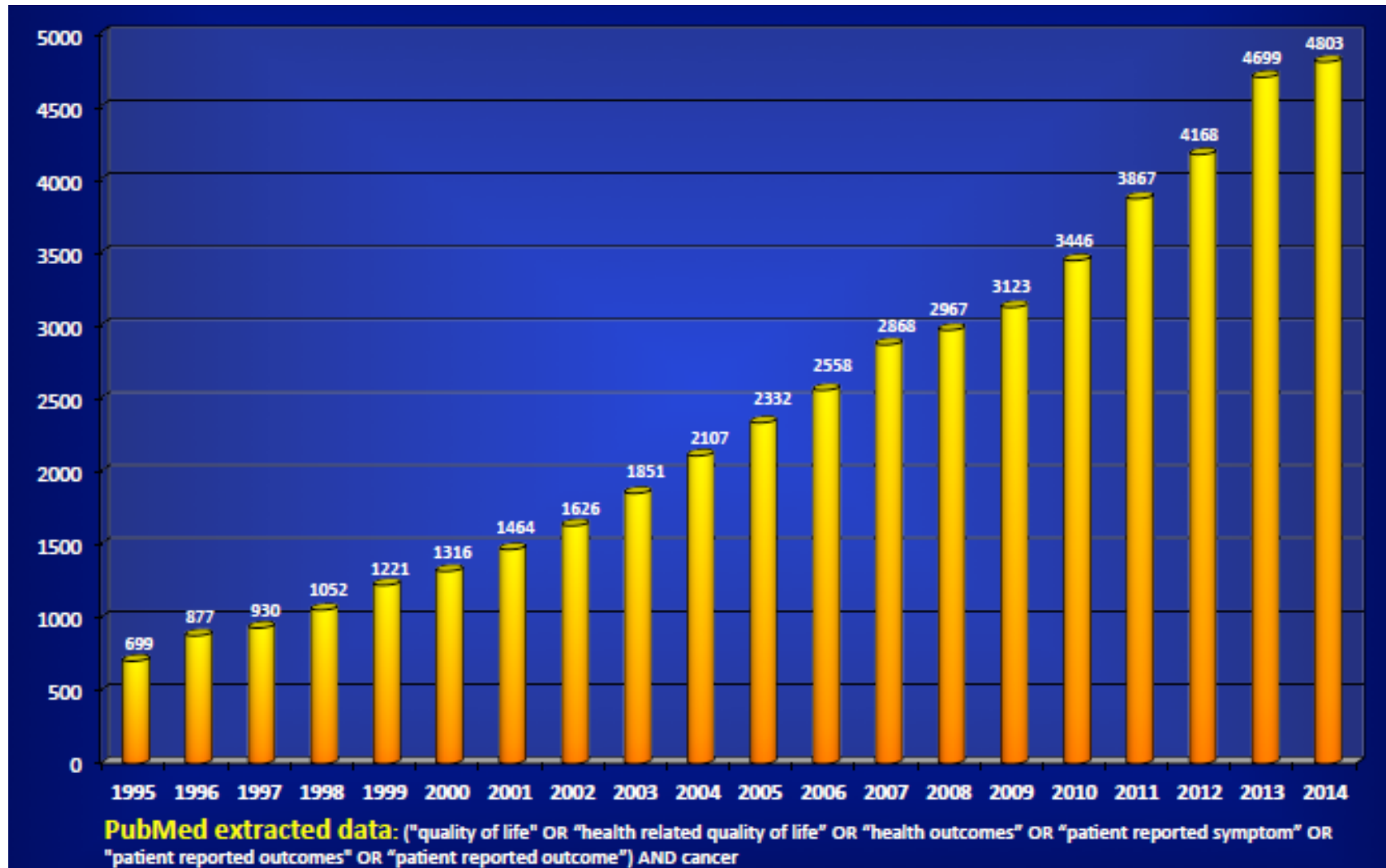


**Dimensioni della qualità della
vita correlate alla salute**

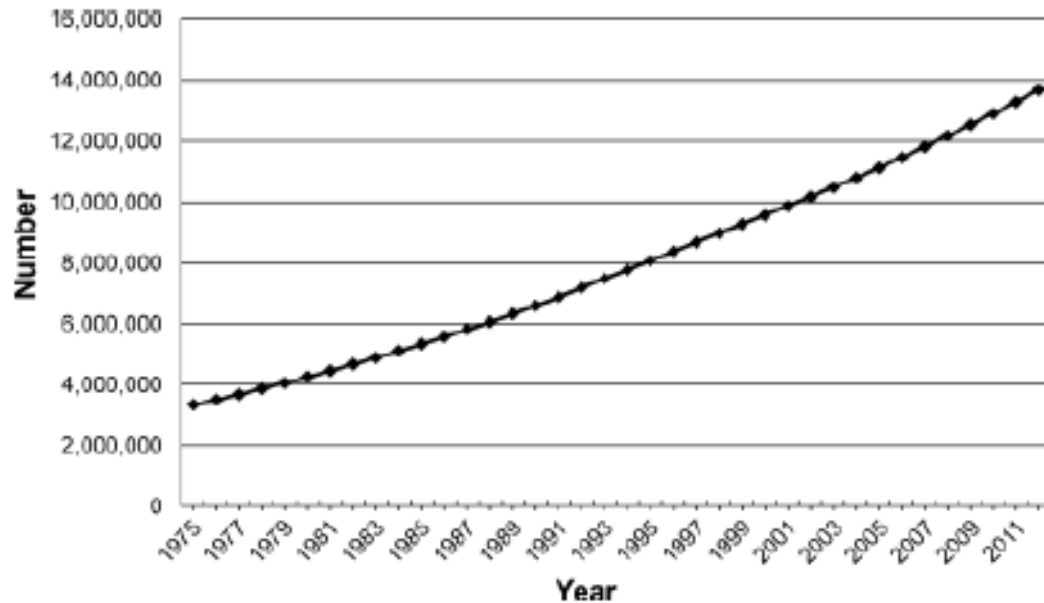
In che modo la diagnosi di M. di Waldenstrom può incidere sulla qualità di vita?



Pubblicazioni che includono la stima della QuoL in oncologia (1995 – 2014)



Continuo aumento della sopravvivenza



Rowland J, et al. Cancer, 2013, Jun 1;119 Suppl 11:2094-108

- ☐ Precocità della diagnosi
- ☐ Efficacia delle terapie
- ☐ Migliori terapie di supporto

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Lo strumento più utilizzato per quantificare gli eventi avversi riferiti dai pazienti
Oltre 800 definizioni per diverse tossicità

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03; June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

In che misura i CTCAE sono in grado di valutare la tolleranza del paziente al trattamento?

.. non permettono una stima della qualità di vita del paziente

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

The most widely used method for quantifying harm from treatment experienced by patients



Informazioni da esami di laboratorio



- Citopenie
- Tossicità renale, epatica
- Alterazioni ECG



Osservazione diretta del medico, giudizio clinico



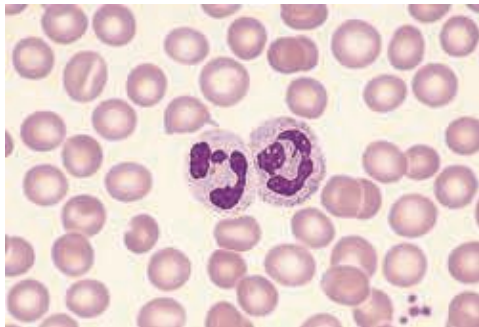
- rash
- dolore
- febbre
- fatigue

Valutazione medica delle tossicità

Esami di laboratorio



Neutropenia

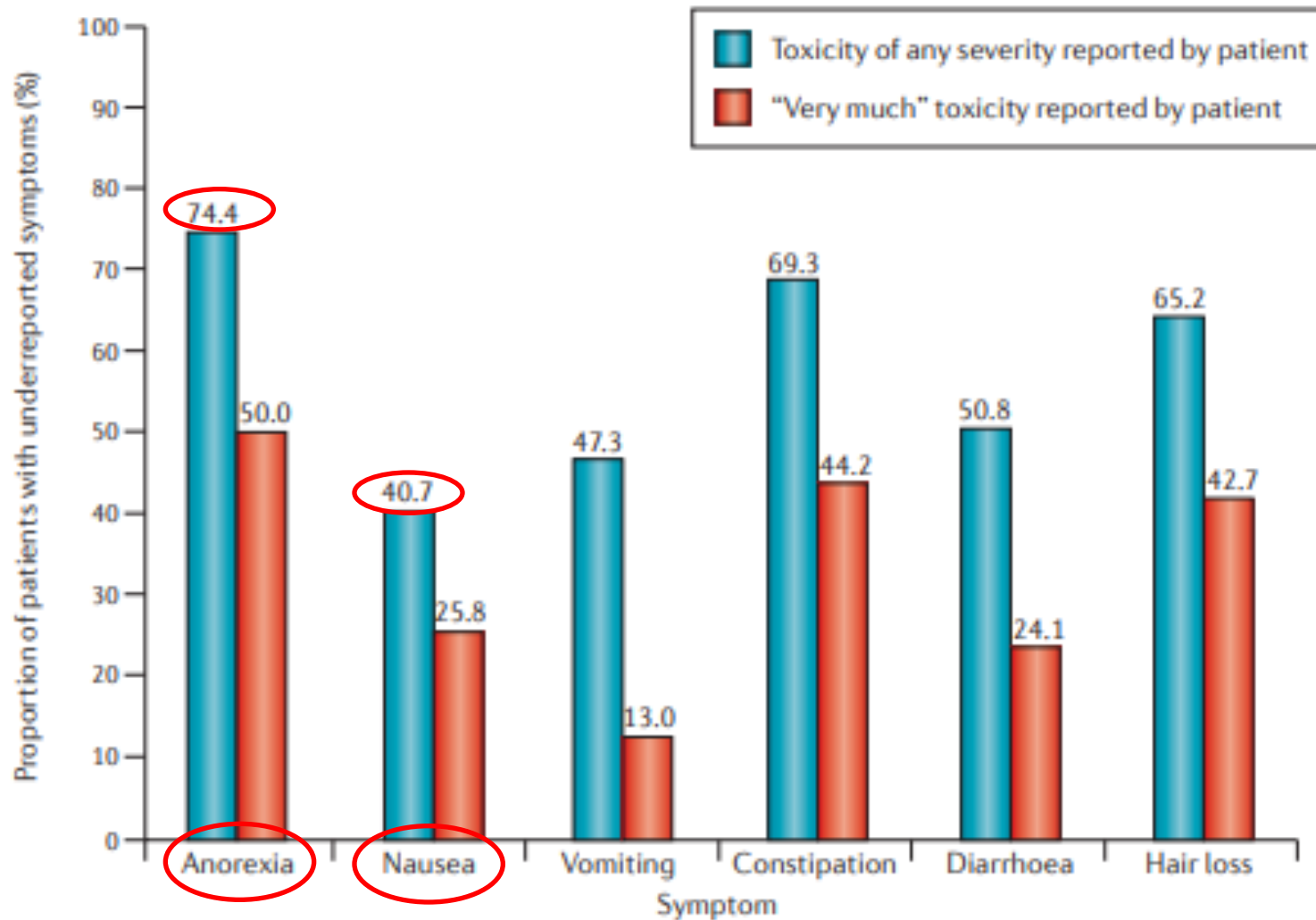


Giudizio medico

Dolore



Tossicità correlate al trattamento sottostimate dal medico



Tossicità correlate al trattamento sottostimate dal medico

Table 1. Percentage of newly diagnosed, chronic phase, CML patients who were reported to complain of the listed side-effects with imatinib.

Side-effects (all grades)	Pivotal trials comparing imatinib (400 mg once daily) versus IFN α or 2 nd -generation TKI				
	IRIS	ENESTnd	DASISION	SWOG	BELA
FATIGUE (including asthenia, depression)	50	8	10	54	12
MUSCLE PAIN (including cramps, inflammation, spasm, myalgia)	95	34	43	44	50
JOINT/BONE PAIN (including arthralgia)	28	0	0	0	26
EDEMA (including peripheral edema, superficial edema, eyelid edema, periorbital edema, face edema, fluid retention, weight gain)	68	39	86	50	38
NAUSEA and VOMITING (including dyspepsia)	77	45	30	71	68
DIARRHEA	33	21	17	41	21
ABDOMINAL PAIN	27	0	0	0	5
SKIN RASH (including pruritus)	41	16	17	28	15
HEADACHE	31	8	10	19	8
SUM	450	171	213	307	243

Come cambia il modo di documentare gli effetti della terapia: Patient-Reported Outcome (PRO)-CTCAE

2008: NCI comincia a sviluppare una versione “PRO” dei CTCAE: è il paziente e la sua personale percezione dei sintomi ad essere al centro



Dueck AC, JAMA Oncol 2015

Research

Original Investigation

Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)

Amylou C. Dueck, PhD; Tito R. Mendoza, PhD; Sandra A. Mitchell, PhD, CRNP, AOCN; Bryce B. Reeve, PhD; Kathleen M. Castro, RN, MS, AOCN; Lauren J. Rogak, MA; Thomas M. Atkinson, PhD; Antonia V. Bennett, PhD;

Quanto incide la QuoL riportata dal paziente nella approvazione di un farmaco?

Endpoints:

Primario: percentuale di pazienti indipendenti da trasfusioni

Secondari: tempo al raggiungimento e durata di indipendenza da trasfusioni, tollerabilità e QuoL

VOLUME 34 • NUMBER 25 • SEPTEMBER 1, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents

Valeria Santini, Antonio Almeida, Aristoteles Giagounidis, Stefanie Gröpper, Anna Jonasova, Norbert Vey, Ghulam J. Mufti, Rena Buckstein, Moshe Mittelman, Uwe Platzbecker, Ofer Shpilberg, Ron Ram, Consuelo del Cañizo, Norbert Gattermann, Keiya Ozawa, Alberto Risueño, Kyle J. MacBeth, Jianhua Zhong, Francis Séguy, Albert Hoenekopp, C.L. Beach, and Pierre Fenaux

Profilo di tossicità: lenalidomide vs placebo

Santini V, JCO 2016

Adverse Event	Any Grade, No.(%)		Grade 3 or 4, No. (%)	
	Lenalidomide	Placebo	Lenalidomide	Placebo
No. of patients	160	79	160	79
Hematologic				
Neutropenia	103 (64.4)	10 (12.7)	99 (61.9)	10 (12.7)
Thrombocytopenia	63 (39.4)	6 (7.6)	57 (35.6)	3 (3.8)
Infection	83 (51.9)	34 (43.1)	23 (14.4)	3 (3.8)
Bleeding	33 (20.6)	8 (10.1)	3 (1.9)	0
Nonhematologic				
Venous thromboembolism	5 (3.1)	0	3 (1.9)	0
Arterial thromboembolism	4 (2.5)	2 (2.5)	2 (1.3)	1 (1.3)
Hepatic disorder	23 (14.4)	4 (5.1)	8 (5.0)	2 (2.5)
Renal failure	6 (3.8)	0	2 (1.3)	0
Peripheral neuropathy	4 (2.5)	1 (1.3)	0	0
Cardiac failure	8 (5.0)	4 (5.1)	3 (1.9)	1 (1.3)
Cardiac arrhythmia	18 (11.3)	7 (8.9)	2 (1.3)	4 (5.1)
Ischemic heart disease	3 (1.9)	3 (3.8)	3 (1.9)	1 (1.3)
Interstitial lung disease	4 (2.5)	0	0	0
Cutaneous reactions	16 (10.0)	1 (1.3)	2 (1.3)	0
Angioedema	7 (4.4)	1 (1.3)	1 (0.6)	0
Diarrhea	68 (42.5)	18 (22.8)	4 (2.5)	0
Constipation	36 (22.5)	10 (12.7)	0	2 (2.5)

... Ma nessuna differenza nella QuoL fra i due trattamenti (trend in miglioramento in braccio Lenalidomide)

Author affiliations appear at the end of this article.

Published online ahead of print at www.jco.org on June 27, 2016.

Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, December 6-9, 2014; 13th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes, Washington, DC, April 29-May 2, 2015; and 20th Congress of the European Hematology Association, Vienna, Austria, June 11-14, 2015.

The authors had full access to the data and are fully responsible for content and editorial decisions for this manuscript.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found in the article online at www.jco.org. Author contributions are found at the end of this article.

Clinical trial information: NCT01029262.

Corresponding author: Valeria Santini, MD, AOU Careggi, University of Florence, Largo Brambilla 3, Florence, Italy 50134; e-mail: valeria.santini@unifi.it.

© 2016 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/16/3425w-2988w/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2015.66.0118

A B S T R A C T

Purpose

This international phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind study assessed the efficacy and safety of lenalidomide in RBC transfusion-dependent patients with International Prognostic Scoring System lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents.

Patients and Methods

In total, 239 patients were randomly assigned (2:1) to treatment with lenalidomide ($n = 160$) or placebo ($n = 79$) once per day (on 28-day cycles). The primary end point was the rate of RBC transfusion independence (TI) ≥ 8 weeks. Secondary end points were RBC-TI ≥ 24 weeks, duration of RBC-TI, erythroid response, health-related quality of life (HRQoL), and safety.

Results

RBC-TI ≥ 8 weeks was achieved in 26.9% and 2.5% of patients in the lenalidomide and placebo groups, respectively ($P < .001$). Ninety percent of patients achieving RBC-TI responded within 16 weeks of treatment. Median duration of RBC-TI with lenalidomide was 30.9 weeks (95% CI, 20.7 to 59.1). Transfusion reduction of ≥ 4 units packed RBCs, on the basis of a 112-day assessment, was 21.8% in the lenalidomide group and 0% in the placebo group. Higher response rates were observed in patients with lower baseline endogenous erythropoietin ≤ 500 mU/mL (34.0% v 15.5% for > 500 mU/mL). At week 12, mean changes in HRQoL scores from baseline did not differ significantly between treatment groups, which suggests that lenalidomide did not adversely affect HRQoL. Achievement of RBC-TI ≥ 8 weeks was associated with significant improvements in HRQoL ($P < .01$). The most common treatment-emergent adverse events were neutropenia and thrombocytopenia.

Conclusion

Lenalidomide yields sustained RBC-TI in 26.9% of RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. Response to lenalidomide was associated with improved HRQoL. Treatment-emergent adverse event data were consistent with the known safety profile of lenalidomide.

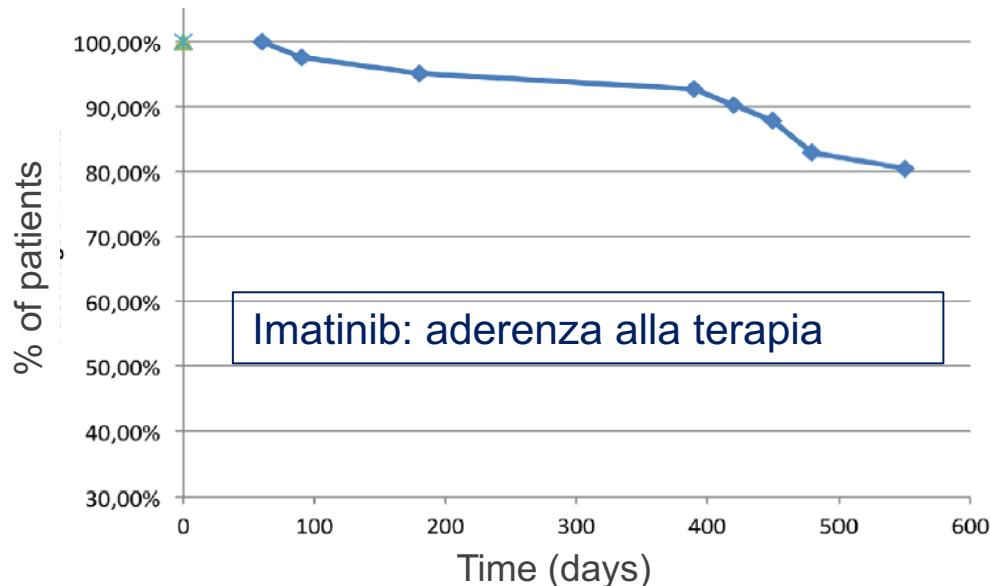
L'esempio della leucemia mieloide cronica (LMC)

- Patologia cronica
- 3 farmaci disponibili in prima linea; 5 in seconda/successiva linea
- i pazienti affetti da LMC hanno ormai una prospettiva di vita simile a quella della popolazione generale
- trattamento di scelta con farmaci per bocca (inibitori tirosinkinasi)



Per molti pazienti il trattamento è a vita

L'ADERENZA AL TRATTAMENTO E' FONDAMENTALE PER
L'OTTENIMENTO DELLA RISPOSTA

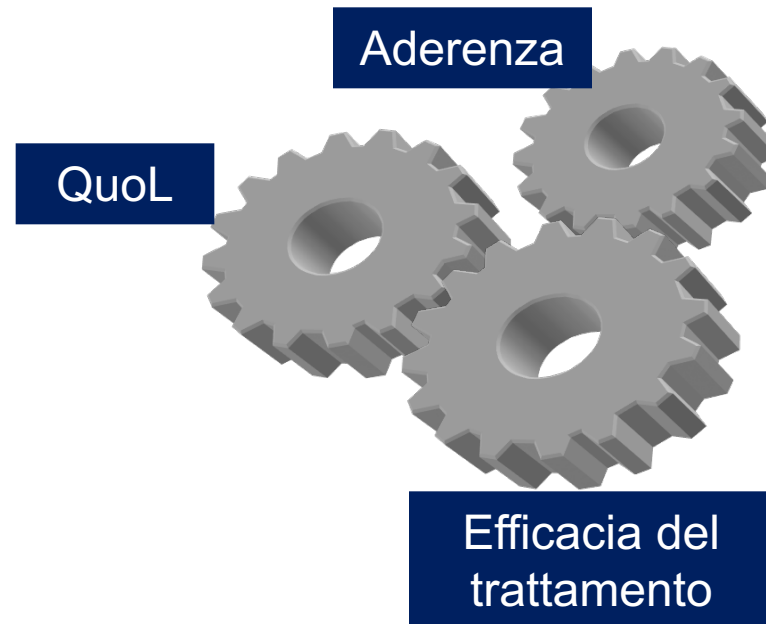


Probabilità di ottenere risposta
molecolare 94% vs 14% risp.
Nei pazienti con aderenza alla
terapia < vs > 90%

L'esempio della leucemia mieloide cronica (LMC)



- Quando bisogna considerare di cambiare terapia?
- Come valutare la tolleranza (considerando il numero di farmaci a disposizione)?
- Come migliorare l'aderenza al trattamento?
- Quanto sono realistiche le valutazioni di tossicità riportate dal medico?



La QuoL riportata dal paziente si associa all'aderenza alla terapia

Original Study

Comprehensive Evaluation of Adherence to Therapy, Its Associations, and Its Implications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib

Radhika Unnikrishnan,¹ Surendran Veeraiah,¹ Samson Mani,² Rejiv Rajendranath,³
Swaminathan Rajaraman,⁴ Grace Sahaya Vidhubala Elangovan,¹
Venkatraman Radhakrishnan,³ Trivadi S. Ganesan,³ Tenali G. Sagar,³
Prasanth Ganesan³

Unnikrishnan R, Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016

Table 2 Univariate Analysis of Adherence in Association With Global Health Status, Functional Scales, and Symptom Scales Based on EORTC QLQ C30 and EORTC CML 24

EORTC QLQ C30	Mean Score ($\pm$ SE)		P Value ^a
	Adherent (N = 99)	Nonadherent (N = 122)	
Global Health Status	78.9 $\pm$ 19.8	64.4 $\pm$ 24.7	<.001 ^b
Functioning scales			
Physical functioning	79.1 $\pm$ 21.2	71.0 $\pm$ 21.8	.006 ^b
Role functioning	84.5 $\pm$ 25.7	76.7 $\pm$ 28.6	.038 ^b
Emotional functioning	71.0 $\pm$ 31.7	62.6 $\pm$ 33.8	.061
Cognitive functioning	80.8 $\pm$ 29.7	79.3 $\pm$ 29.3	.720
Social functioning	83.8 $\pm$ 25.9	79.1 $\pm$ 29.1	.209
Symptom Scales			
Fatigue	25.2 $\pm$ 29.9	36.9 $\pm$ 33.7	.007 ^b
Nausea and vomiting	8.0 $\pm$ 18.9	16.3 $\pm$ 23.0	.004 ^b
Pain	16.4 $\pm$ 24.5	28.9 $\pm$ 33.4	.002 ^b
Dyspnea	12.4 $\pm$ 27.5	21.8 $\pm$ 34.2	.028 ^b
Insomnia	14.1 $\pm$ 30.1	20.2 $\pm$ 33.3	.161
Appetite loss	5.0 $\pm$ 18.6	12.5 $\pm$ 24.7	.013 ^b
Constipation	3.0 $\pm$ 14.3	3.8 $\pm$ 14.34	.683
Diarrhea	8.7 $\pm$ 25.4	12.5 $\pm$ 26.5	.280
Financial difficulties	46.1 $\pm$ 37.7	58.1 $\pm$ 39.1	.021 ^b
EORTC CML QLQ 24			
Symptom burden	17.1 $\pm$ 18.5	26.5 $\pm$ 19.6	<.001 ^b
Impact on worry/mood	19.2 $\pm$ 20.4	32.3 $\pm$ 25.6	<.001 ^b
Impact on daily life	24.0 $\pm$ 26.8	35.9 $\pm$ 28.1	.002 ^b
Satisfaction with care and information	87.7 $\pm$ 20.9	76.0 $\pm$ 25.0	<.001 ^b
Body image problems	9.7 $\pm$ 22.4	21.3 $\pm$ 34.0	.004 ^b
Satisfaction with social life	82.4 $\pm$ 29.4	74.4 $\pm$ 33.1	.060

La qualità di vita come fattore prognostico e predittivo



La qualità di vita come fattore prognostico e predittivo: l'esempio della mielodisplasia



Prognostic value of self-reported fatigue on overall survival in patients with myelodysplastic syndromes: a multicentre, prospective, observational, cohort study

Fabio Efficace, Gianluca Gaidano, Massimo Breccia, Maria Teresa Voso, Francesco Cottone, Emanuele Angelucci, Giovanni Caocci, Reinhard Stauder, Dominik Selleslag, Mirjam Sprangers, Uwe Platzbecker, Alessandra Ricco, Grazia Sanpaolo, Odile Beyne-Rauzy, Francesco Buccisano, Giuseppe A Palumbo, David Bowen, Khanh Nguyen, Pasquale Niscola, Marco Vignetti, Franco Mandelli

La qualità di vita come fattore prognostico e predittivo: l'esempio della mielodisplasia

IPSS
(1997)

- % blasti
- cariotipo
- citopenia

WPSS
(2007)

- Tipo MDS
- cariotipo
- anemia
- fibrosi midollare

IPSS - Revised
(2012)

- % blasti
- cariotipo
- emoglobina
- piastrine
- neutrofili

In analisi multivariata, la *fatigue* riportata dal paziente (EORTC QLQ-C30 fatigue score) si associava in maniera indipendente alla sopravvivenza.

La fatigue è risultata un fattore prognostico indipendente in tutti e 3 gli score

E nella Macroglobulinemia di Waldenstrom?

- Patologia rara →
difficile raccogliere un numero significativo di pazienti
- Disomogeneità dei trattamenti nei vari Centri
- Comportamento clinico estremamente variabile
- Sintomi diversi da paziente a paziente

**SONO NECESSARI STUDI SULLA QUALITA'
DI VITA DEI PAZIENTI SIA IN TRATTAMENTO
CHE IN OSSERVAZIONE!**

Qualità della vita nei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenstrom

- ☐ Pazienti affetti da M. di Waldenstrom (in trattamento e follow up) ed MGUS IgM
- ☐ Centri di Riferimento per la M. di Waldenstrom
- ☐ Stima 150 pazienti
- ☐ Osservazione longitudinale della qualità di vita dei pazienti (asintomatici, sintomatici, in trattamento)

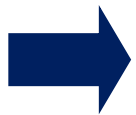
Somministrazione di questionari volti a misurare:

- ☐ Qualità di vita correlata alla salute
- ☐ Valutazione della neurotossicità
- ☐ Percezione dello stato di ansia
- ☐ Funzione cognitiva
- ☐ Abilità nelle attività di vita quotidiana

Correlazione con:

- ☐ Età
- ☐ Copatologie del paziente
- ☐ Terapie concomitanti
- ☐ Status di malattia

Conclusioni



La stima della qualità di vita riportata dal paziente fornisce informazioni UNICHE e non caratterizzabili da valutazioni cliniche o esami di laboratorio



La tossicità soggettiva può essere facilmente sottostimata



Una miglior qualità di vita facilita l'aderenza alla terapia
(e la possibilità di risposta al trattamento!)



La decisione clinica su un trattamento NON può prescindere dalla stima della qualità di vita del paziente



Ospedale Niguarda
Cancer Center



Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

RINGRAZIAMENTI:

Medical Staff:

Alessandra Tedeschi
Maddalena Mazzucchelli
Marina Deodato
Roberto Cairoli

Clinical trial unit:

Valentina Zanetti
Luca Bossi
Roberta Frittella
Stefania Brusorio