



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Ruxolitinib
splenomegalia in pazienti adulti con mielofibrosi

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 39
Dicembre 2014

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*

Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*

Crugnola Monica - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Finelli Carlo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*

Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*

Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*

Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*

Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*

Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Vianelli Nicola - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*

Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*

Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

© Regione Emilia-Romagna 2014

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). *Ruxolitinib* nella splenomegalia in pazienti adulti con mielofibrosi. Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, dicembre 2014

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Jakavi® è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi primaria (nota anche come mielofibrosi idiopatica cronica), mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale, con rischio intermedio II o alto, è raccomandabile l'utilizzo di ruxolitinib per il trattamento della splenomegalia sintomatica o degli altri sintomi correlati alla malattia?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale, **con rischio intermedio II o alto**, ruxolitinib **può essere** utilizzato per il trattamento della **splenomegalia sintomatica** o degli altri sintomi correlati alla malattia (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di ruxolitinib **intorno al 50%** dei pazienti con splenomegalia sintomatica o con altri sintomi correlati alla mielofibrosi e rischio intermedio II o alto, tenuto conto delle potenziali alternative disponibili (circa il 75% della popolazione inclusa nel trial registrativo aveva già ricevuto un precedente trattamento rappresentato in prevalenza da idrossiurea).

Note: Tenuto conto della indicazione registrativa ampia e della popolazione selezionata nel trial che prevedeva l'arruolamento di solo pazienti con splenomegalia sintomatica, il Panel ha deciso di restringere il quesito clinico e quindi la raccomandazione alla sola popolazione con i requisiti di quella studiata.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale, con rischio intermedio II o alto, è raccomandabile l'utilizzo di ruxolitinib per il trattamento della splenomegalia sintomatica o degli altri sintomi correlati alla malattia?

Sintesi delle evidenze disponibili e valutazione della qualità metodologica

Gli studi registrativi per ruxolitinib nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria (PMF), mielofibrosi post policitemia vera (PPV-MF) o mielofibrosi post trombocitemia essenziale (PET-MF), per il trattamento della splenomegalia sono rappresentati da uno studio di dose finding (NCT00509899) e due studi di fase III pilota (COMFORT I e II). Lo studio principale, secondo il CHMP dell'EMA, è il COMFORT II, i risultati del COMFORT I sono considerati come dati di supporto.

Il **COMFORT I** (studio INCB18424-351), è uno studio randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di ruxolitinib nel trattamento della splenomegalia e dei sintomi correlati in 309 pazienti con PMF, PPV-MF, or PET-MF senza alternative terapeutiche e che erano stati per la maggior parte precedentemente trattati con idrossiurea (67,1% e 56,5% rispettivamente nei bracci ruxolitinib e placebo). Tutti i pazienti del gruppo placebo sono passati al gruppo ruxolitinib alla 41° settimana o interrompevano lo studio prima. Il tasso di riduzione del volume medio della milza osservato a 1 anno nel gruppo ruxolitinib, il 31.6%, è stato confermato a 24 mesi con un 34.9%. riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza è stato raggiunto nel 58% dei pazienti. Il miglioramento in termini di sopravvivenza globale per il ruxolitinib già osservato nell'analisi a 6 mesi è stato confermato dall'analisi a 2 anni con 27 morti nel gruppo ruxolitinib e 41 nel gruppo placebo (HR=0.58, CI95%: 0.36-0.95). Gli venti avversi anemia e trombocitopenia osservati nella prima analisi sono stati osservati, ma con un incidenza più bassa, nell'analisi a 2 anni.

Il **COMFORT II** (studio NC424A2352), è uno studio in aperto, randomizzato (2:1) a ricevere ruxolitinib (15 mg fino a 25 mg/due volte al giorno, per via orale) verso la miglior terapia disponibile (BAT) a scelta del clinico o nessuna terapia, per valutare efficacia e sicurezza di ruxolitinib nel trattamento della splenomegalia e dei sintomi correlati in 219 pazienti con PMF, PPV-MF, or PET-MF. I pazienti con mielofibrosi dovevano presentare splenomegalia (lunghezza \geq di 5 cm sotto il margine costale), indipendentemente dallo stato mutazionale di JAK2 V617F; con 2, 3 o più fattori prognostici (secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS), con Performance Status ≤ 3 ; non candidabili al trapianto di cellule staminali. Lo studio era stratificato per numero di fattori prognostici secondo l'IPSS: 5 fattori di rischio indipendenti associati a una ridotta sopravvivenza nei pazienti con mielofibrosi (vedi tab. 2 e 3). La durata del trattamento era prevista fino a progressione di malattia, era possibile il **cross over** nella fase di mantenimento.

Studio	UPDATE (Ref.)	Pazienti	Controllo	Esito positivo su volume milza	Esito positivo su OS
COMFORT I	6 mesi (NEJM 2012)	155 pz con splenomegalia e mielofibrosi	154 pz placebo	SI	SI
	24 mesi (Chronic Myeloprol Disorders 2013)			SI	SI
COMFORT II	12 mesi (NEJM 2012)	146 con splenomegalia e mielofibrosi	73 Miglior terapia disponibile	SI	NO
	3 anni (Blood 2013)			SI	SI

Tab 1. Risultati disponibili a 6 e 24 mesi per il COMFORT I e a 12 mesi e a 3 anni per il COMFORT II

Table 2. Risk factors at presentation of primary myelofibrosis selected at the stepwise Cox regression model for significant association with shorter survival*

Risk factor	Frequency in the series, %	Hazard ratio (95% CI)	z test	P
Age > 65 y	44.6	1.95 (1.61-2.36)	6.84	< .001
Constitutional symptoms	26.4	1.97 (1.62-2.40)	6.77	< .001
Hb < 10 g/dL	35.2	2.89 (2.46-3.61)	11.24	< .001
WBC count > 25 × 10 ⁹ /L	9.6	2.40 (1.83-3.14)	6.37	< .001
Blood blasts > 1%	36.2	1.80 (1.50-2.17)	6.29	< .001

*In 1001 patients with the 5 variables available.

Tab.2: Fattori prognostici per mielofibrosi secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS) da Cervantes et al. Blood 2009

Table 3. Definition, frequency, and survival of the risk groups of the prognostic scoring system of primary myelofibrosis

Risk group	No. of factors	Proportion of patients, %	Median survival (mo; 95% CI)	Proportion of deaths, %
Low	0	22	135 (117-181)	32
Intermediate-1	1	29	95 (79-114)	50
Intermediate-2	2	28	48 (43-59)	71
High	> 3	21	27 (23-31)	73

Tab.3: Sopravvivenza, definizione e frequenze della mielofibrosi sulla base dei fattori prognostici secondo l'International Prognostic Scoring System (IPSS) da Cervantes et al. Blood 2009

Obiettivo primario dello studio era la riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza alla **sett. 48** dal baseline (misurato RMN o TC ogni 12 sett ; da un valutatore in cieco rispetto al gruppo di trattamento), sulla base dei criteri internazionali di risposta la misurazione del volume della milza (riduz. > del 35%) correla con la misurazione della lunghezza per palpazione (riduz. \geq del 50%) (Verstovsek S. et Al. N J Engl Med 2010).

Obiettivo secondario: riduzione $\geq 35\%$ del volume della milza alla **sett. 24** dal baseline (misurato RMN o TC ogni 12 sett;). Esiti aggiuntivi erano: durata del mantenimento della riduzione del 35% del volume della milza, il tempo alla riduzione del 35% del volume della milza dal baseline, la Progression Free Survival (PFS), Sopravvivenza libera da leucemia, Overall Survival (OS), cambiamenti istomorfologici del midollo. La valutazioni sulla qualità della vita tramite questionari EORTC-QLQ30 (5 scale) e FACT-Lym.

Risultati: i pazienti inclusi nello studio presentavano mielofibrosi per il 53% di tipo primario, per 31% post policitemia vera e per il 16% post policitemia essenziale e splenomegalia con lunghezza mediana di 14-15 cm sotto il margine costale. Per circa il 40% erano a rischio intermedio-2, per il 60% ad alto rischio (secondo l'IPSS score); con un performance status 0-1. Circa la metà dei pazienti aveva già effettuato un trattamento per mielofibrosi, con idrossiurea nel 47% dei casi e con glucocorticoidi nel 16%. Dall'analisi pubblicata a 3 anni, il follow-up mediano è stato di 151 settimane; il 73% dei pazienti nel gruppo ruxolitinib e il 62% nel gruppo BAT sono entrati nella fase di estensione dello studio a ricevere ruxolitinib; al tempo di quest'ultima analisi il 45% dei pazienti originariamente randomizzati a ruxolitinib erano ancora in trattamento. Il cross-over è avvenuto, secondo i criteri prestabiliti, dopo circa 6-8 mesi.

L'obiettivo primario a 48 e 24 settimane è stato raggiunto rispettivamente nel 28% e 32% dei pazienti nel gruppo ruxolitinib vs lo 0% nel gruppo BAT ($p < 0.001$).

L'obiettivo primario a tre anni è stato raggiunto per il 51% nel gruppo ruxolitinib, nel gruppo BAT la riduzione del volume della milza \geq al 35% è stato raggiunto dopo il crossover. Prima del cross over, l'esito sulla riduzione del volume della milza è stato raggiunto solo in un paziente che non ha mantenuto la risposta alla 48^o settimana. La probabilità di mantenere la risposta sul volume della milza a 48 e 144 settimane è stata rispettivamente del 73% e 50%.

Per quanto riguarda la **durata della risposta della** riduzione del volume della milza \geq al 35% è

stata protratta nel tempo, anche se la mediana non era raggiunta al tempo dell'analisi; la stima (Kaplan-Meyer) della probabilità di mantenimento della risposta a 48 e 144 settimane è stata rispettivamente del 73% e del 50%.

L'analisi della **sopravvivenza globale**, che a 12 mesi non mostrava differenze fra i due bracci di trattamento, a 144 settimane ha mostrato una sopravvivenza stimata dell'81% nel gruppo ruxolitinib e del 61% nel gruppo BAT (HR 0.48; CI95% 0.28-0.85, p=0.009). La sopravvivenza mediana, al tempo dell'analisi, non era raggiunta in nessuno dei due bracci.

Riguardo agli esiti sulla **qualità della vita**, dall'analisi a 12 mesi si è osservato che i pazienti nel gruppo ruxolitinib rispetto a quelli in BAT, presentavano (valutato con EORTC QLQ-C30), un miglioramento dei sintomi associati alla mielofibrosi come la perdita di appetito, la dispnea, l'astenia, l'insonnia e il dolore.

Per quanto riguarda gli **eventi avversi** sia per ruxolitinib che BAT sono stati riportati pochi eventi avversi di **grado 3/4 di tipo non ematologico**. Si è osservata una differenza di incidenza per la comparsa di diarrea, di grado 3, fra i due bracci di trattamento di circa il 10% (ruxolitinib 23% vs BAT 12%). L'edema periferico (grado 3) è stato l'evento avverso più frequentemente riportato nel gruppo BAT (ruxolitinib 22%, BAT 26%) mentre quello più frequentemente osservato, fra gli eventi avversi gravi di tipo non ematologico nel gruppo ruxolitinib è stato il dolore addominale (ruxolitinib 3%, BAT 1%).

Fra gli **eventi avversi di tipo ematologico di tipo 3-4**, l'anemia e la trombocitopenia si sono verificati con maggiore frequenza nel gruppo ruxolitinib, eventi che sono stati gestiti con l'aggiustamento del dosaggio o con trasfusioni o con l'interruzione della terapia.

L'interruzione della terapia o l'aggiustamento del dosaggio per eventi **avversi di qualsiasi tipo** sono stati più frequenti nel gruppo ruxolitinib che nel gruppo BAT (rispettivamente 63% vs 15%). La trombocitemia è stato l'evento che più frequentemente ha portato all'aggiustamento del dosaggio in entrambi i gruppi (41% in ruxolitinib vs 1% in BAT); per quanto riguarda l'anemia solo nel 5% dei pazienti del gruppo ruxolitinib è stato necessario interrompere il trattamento o modificare il dosaggio rispetto all'1% nel gruppo BAT.

Per quanto riguarda gli **eventi avversi seri** le frequenze sono paragonabili fra i due gruppi, il più frequentemente riportato in entrambi i gruppi è stata l'anemia (anemia 5% nel gruppo ruxolitinib e 4% nel gruppo BAT), la polmonite è stata riportata nel 1% dei pazienti in ruxolitinib rispetto al 5% dei pazienti in BAT.

Il follow-up a 3 anni non ha evidenziato ulteriori differenze per la comparsa di eventi avversi, la valutazione aggiustata per esposizione al trattamento ha mostrato che nel lungo periodo gli eventi avversi non ematologici, in generale, diminuivano ed erano anche più bassi di quelli in BAT. Anche il tasso degli eventi avversi seri o di particolare interesse (anemia, trombocitopenia, leucopenia emorragie, infezioni, ev. tromboembolici, etc...) si riduceva nell'osservazione dell'esposizione a lungo periodo di ruxolitinib, raggiungendo i livelli più alti nei primi sei mesi di terapia.

La **mortalità durante il trattamento** o nei 28 giorni dopo l'interruzione del trattamento è stata del 8.9% nel gruppo ruxolitinib (13 casi) e del 5.5% in BAT (4 casi) prima del cross-over e del 2.2% (1 caso) dopo il cross-over.

Valutazione della qualità metodologica

Validità interna: Lo studio principale è un RCT in aperto, ma poiché la valutazione degli esiti è stata effettuata da valutatori in cieco e la valutazione del volume della milza è stata determinata con una metodica strumentale (RMI o TC), la mancanza del doppio cieco non sembra inficiare le stime dei risultati.

Fra gli esiti che il Panel ha valutato come importanti o essenziali ci sono l'indipendenza da trasfusioni (essenziale) e la sopravvivenza libera da leucemia (importante) [vedi appendice 2]. In letteratura non sono stati reperiti dati solidi su questi esiti, in quanto reperiti come eventi avversi o come ulteriori esiti di efficacia.

Coerenza tra studi: gli studi disponibili vanno nella stessa direzione sia per l'esito "volume della milza" che per quello "OS", le differenze osservate sul mancato raggiungimento della sopravvivenza globale a 12 mesi, sono colmate nel periodo di osservazione più lungo, nell'analisi a 3 anni.

Trasferibilità nella pratica clinica: è una popolazione selezionata, i pazienti inclusi nello studio sono pazienti con mielofibrosi con un rischio intermedio-2 o alto, con buon Performance Status, che hanno già effettuato, per la maggior parte, un precedente trattamento per mielofibrosi, principalmente con idrossiurea. Per il panel questa è una popolazione rappresentata nella pratica clinica come pazienti a rischio intermedio/alto e con splenomegalia sintomatica, pertanto si è concordato di non abbassare la qualità delle evidenze, ma di specificare nel quesito della raccomandazione, rispetto all'indicazione registrata, per i pazienti con splenomegalia sintomatica.

Stime imprecise: nulla da rilevare

La qualità complessiva delle evidenze disponibili è stata considerata dal panel **MODERATA**, down grade (-1), in considerazione del fatto che sono disponibili poche informazioni su alcuni outcome considerati essenziali o importanti dal panel come l'indipendenza da trasfusioni e la sopravvivenza libera da leucemia.

Valutazione di benefici e rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (10 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione. Il panel nel formulare la raccomandazione ha tenuto conto dei dati disponibili sugli esiti considerati essenziali che sono stati precedentemente votati dal panel stesso (vedi appendice 2).

*Bilancio
Benefici rischi*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel **FAVOREVOLE**. (votazione: 10 favorevole)

*Forza della
raccomandazione*

La forza della raccomandazione è stata definita dai membri presenti del panel come **POSITIVA DEBOLE**. (votazione: 8 positiva debole, 2 positiva forte).

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale, con rischio Intermedio II o alto, ruxolitinib **può essere** utilizzato per il trattamento della splenomegalia sintomatica o degli altri sintomi correlati alla malattia (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

sulla base della raccomandazione formulata, il panel prevede un tasso di utilizzo di ruxolitinib **intorno al 50%** dei pazienti con splenomegalia sintomatica o con altri sintomi correlati alla mielofibrosi e rischio Intermedio II o alto, tenuto conto delle potenziali alternative disponibili (circa il 75% della popolazione inclusa nel trial registrativo aveva già ricevuto un precedente trattamento rappresentato in prevalenza da idrossiurea).

Bibliografia

EPAR-CHMP assessment report -Jakavi®. EMA 19 Aprile 2012. Procedure No. EMEA/H/C/002464. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf (ultimo accesso 3 dicembre 2014)

Cervantes F et Al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113(13):2895-2901.

Verstovsek S. et Al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-27.

Verstovsek S. et Al. A Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. (**COMFORT-I**). *N Engl J Med*. 2012; 366:799-807.

Verstovsek S. et Al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year of follow-up of **COMFORT-I**. *Haema-*

tologica. 2013 Dec;98(12):1865-71

Harrison C. et Al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. (**COMFORT-II**). *N Engl J Med*. 2012; 366: 787-98.

Cervantes F et Al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from **COMFORT-II**, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013; (122): 4047-53.

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★
moderata	★★★☆☆
bassa	★★☆☆☆
Molto bassa	★☆☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di ruxolitinib
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di ruxolitinib

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3); importante (4-6); critico o essenziale (7-9)). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	Mediana	Importanza
Qualità della vita	8,5	essenziale
Riduzione del volume della milza (almeno del 35%, misurato con MRI o CT)	8	essenziale
Sopravvivenza globale (Overall Survival)	7,5	essenziale
Durata della risposta (Response duration-mantenimento della riduzione del volume della milza del 35%)	7,5	essenziale
Indipendenza da trasfusioni	7	essenziale
Sopravvivenza libera da leucemia	6	importante
Tempo alla trasformazione in leucemia	6	importante
Esiti di tossicità generale e specifica	Mediana	Importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8,5	essenziale
Tossicità di grado III o IV	7	essenziale
Interruzione in assenza di progressione di malattia	6,5	importante
Ascite	6,5	importante
Astenia di grado III o IV	6	importante
Anemia di grado III-IV	6	importante
Trombocitopenia di grado III-IV	6	importante
Neutropenia di grado III-IV	5	importante