



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 079-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE RUXOLITINIB EN PACIENTES CON
MIELOFIBROSIS PRIMARIA CON RESPUESTA INADECUADA A TERAPIA
ESTÁNDAR INICIAL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Noviembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Peralta Aguilar - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Javier Ponce Terashima - Médico Consultor-IETSI- ESSALUD
6. Kim Hoffman - Ph.D. Consultor-IETSI- ESSALUD
7. Jazmín Figueroa Collado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
8. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
9. Juan Ramón Navarro Cabrera - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
10. Hugo Ríos Díaz - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
11. Daniel Del Carpio Jayo - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria con respuesta inadecuada a terapia estándar inicial. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 079–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

BCSH:	British Committee for Standards in Haematology
CALR:	Calreticulina
COMFORT:	Controlled Myelofibrosis Study With Oral JAK Inhibitor Treatment
DM:	Diferencia de medias
ECOG PS:	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA:	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO:	European Society for Medical Oncology
FACT-Lym:	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FDA:	Food and Drug Administration
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR:	Hazard Ratio
IC:	Intervalo de Confianza
LMA:	Leucemia Mieloide Aguda
MDI:	Mínima Diferencia Importante
MFSAF:	Myelofibrosis Symptom Assessment Form
MPN-SAF:	Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PGIC:	Patient Global Impression of Change
PROMIS:	Patient Reported Outcomes Measurement Information System
RR:	Riesgo Relativo



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
 A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
 III. METODOLOGIA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
 IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	14
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	14
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA.....	16
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	17
iv. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS.....	24
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	42
VIII. BIBLIOGRAFÍA	43

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo de este dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de Ruxolitinib para su uso en pacientes con mielofibrosis primaria con síntomas constitucionales asociados a enfermedad para lograr mejorar la calidad de vida, disminución de síntomas constitucionales, disminución de esplenomegalia.
- La evidencia identificada en guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías y revisiones sistemáticas se basa en sólo dos ensayos controlados aleatorizados, COMFORT I Y COMFORT II. Respecto a la calidad de vida, ambos estudios utilizaron el EORTC QLQ-C30 para evaluar este desenlace. No se reportó análisis estadístico de esta escala en COMFORT-I. Para el caso del COMFORT-II, la revisión Cochrane encontró que hubo un pequeño beneficio de ruxolitinib sobre mejor terapia disponible, sin embargo la diferencia de medias tuvo un intervalo de confianza está bastante cercano al 0 y el valor p es marginal al límite arbitrario de 0.05. Además, la diferencia no llegó al límite establecido de 10 para ser considerado clínicamente relevante, y el riesgo de sesgo fue alto por la gran proporción de pérdidas en el seguimiento, y el hecho que fue un estudio de etiqueta abierta. Similares limitaciones se tienen respecto a los síntomas constitucionales.
- Respecto al efecto en el tamaño del bazo, aunque ruxolitinib estuvo asociado a una mayor probabilidad de reducción de al menos del 35% del volumen inicial frente a placebo o mejor terapia disponible, no se sustentó fehacientemente los criterios para utilizar este punto de corte, especialmente cuando en mielofibrosis, el criterio internacional de respuesta a tratamiento se define como una reducción del 50% o más en la longitud del bazo medida mediante palpación y no en volumen. Asimismo, cuando la disminución del tamaño del bazo fue evaluada como variable continua y comparado con placebo, a las 24 semanas de iniciado el tratamiento, los que recibieron ruxolitinib tuvieron una reducción promedio del volumen del bazo de 31.6% (mediana 33%), pero estos resultados no pueden ser interpretados dado que no se reportó valor p, ni las medidas de dispersión estadísticas. Comparado con mejor terapia disponible, ruxolitinib mostró una reducción significativa del volumen del bazo a las 24 semanas pero con una amplia variabilidad lo que resta precisión acerca del real efecto atribuible a ruxolitinib.
- Adicionalmente, COMFORT-I fue calificado como de alto riesgo de sesgo para este desenlace por la revisión Cochrane, debido a que este desenlace fue reportado usando sólo el 79.2% (245/309) de los pacientes inicialmente incluidos. Aún más, entre el grupo ruxolitinib y el grupo placebo hubo un desbalance de deserción entre grupos del 20.8% (en grupo ruxolitinib fue 89.6%



y en el grupo placebo fue el 68.8%), lo que genera preocupación por el alto riesgo de sesgo de pérdida de datos (attrition bias).

- Respecto a sobrevida global, ninguno de los dos estudios incluidos fue diseñado con poder estadístico para detectar una diferencia en este desenlace. COMFORT-I mostró superioridad significativa de ruxolitinib comparado con placebo a las 51 semanas pero no se reportó valor p, y el intervalo de confianza es bastante amplio y con un extremo muy cercano al 1. COMFORT-II no encontró diferencia significativa en sobrevida global al comparar ruxolitinib con mejor terapia disponible a las 48 semanas de seguimiento.



- Ambos estudios fueron auspiciados por la compañía farmacéutica elaboradora del ruxolitinib, lo que obliga a interpretar con cautela los resultados de dichos estudios por el alto riesgo de sesgo de la industria, especialmente si los efectos son imprecisos, modestos e inconsistentes como ha sido el caso de ambos estudios, como se detalla subsiguientemente.



Aunque la GPC de la British Committee for Standards in Haematology recomienda el uso de ruxolitinib en mielofibrosis con esplenomegalia sintomática y con síntomas relacionados a mielofibrosis que afectan la calidad de vida se debe considerar que la mayoría de autores declararon haber tenido una relación financiera o contractual con el fabricante de Ruxolitinib y el hecho que sus recomendaciones se sustentan en los ensayos COMFORT I y II.



La evaluación de tecnología de NICE recomienda ruxolitinib como opción para el tratamiento de esplenomegalia o síntomas relacionados a mielofibrosis primaria, solo si la compañía farmacéutica provee ruxolitinib con un descuento acordado confidencialmente con el fabricante, por lo que no es posible hacer una extrapolación de esta decisión de NICE a un contexto como el peruano.

- Así, la evidencia disponible sobre ruxolitinib en mielofibrosis es de baja calidad y por lo tanto con algo grado de incertidumbre respecto al potencial beneficio frente a placebo que ofrecería este medicamento en lo referente a la calidad de vida, sobrevida global, síntomas constitucionales y tamaño del bazo. Además, cuando se le compara con otras terapias (agentes antineoplásicos, glucocorticoides, preparaciones anti-anemia, agentes inmunomoduladores, análogos de purina, análogos de pirimidina, análogos de mostaza de nitrógeno, antigonadotropinas, interferones), ruxolitinib no muestra diferencias estadísticamente robustas en parámetros clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente.
- Además, este medicamento se asocia a mayor riesgo de anemia, trombocitopenia y neutropenia respecto al placebo, aunque no frente a otras terapias (no se reportó neutropenia frente a mejor terapia disponible).



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 079-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE RUXOLITINIB EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS PRIMARIA
CON RESPUESTA INADECUADA A TERAPIA ESTÁNDAR INICIAL

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria con respuesta inadecuada a terapia estándar inicial.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria con respuesta inadecuada a terapia estándar inicial. Así, el médico hematólogo Denis Arana Jurado del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y la médico hematóloga Marlies Pizarro Perea, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Almenara

P	Caso índice: varón de 62 años con mielofibrosis primaria de alto riesgo, sin respuesta a corticoides y talidomida
I	Ruxolitinib
C	Mejor terapia disponible p.ej hidroxycarbamida
O	Eficacia: intenso y prolongado efecto paliativo traducido en una reducción de a) los síntomas generales de la enfermedad (sudoración profusa y baja ponderal), b) la esplenomegalia, c) el soporte transfusional y d) el número de hospitalizaciones. Y mejor calidad de vida Seguridad: efectos colaterales

Red Rebagliati

P	Pacientes con mielofibrosis primaria asociada a síntomas constitucionales
I	Uso de agente inhibidor de tirosin kinasa JAK2: ruxolitinib, en dosis de 20 mg dos veces al día
C	Tratamiento de soporte convencional (incluye transfusiones a demanda)
O	Disminución de síntomas constitucionales, mejora de la hemoglobina, disminución de la esplenomegalia

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con los médicos hematólogos Juan Ramón Navarro Cabrera, Hugo Ríos Díaz, José Luis Untama Flores y Daniel Del Carpio Jayo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



P	Pacientes adultos con diagnóstico de mielofibrosis primaria
I	Ruxolitinib
C	Terapia de soporte
O	Calidad de vida, sobrevida global, síntomas constitucionales, eventos adversos. Desenlaces secundarios: tamaño del bazo



B. ASPECTOS GENERALES

La mielofibrosis es un trastorno de la médula ósea que se caracteriza por una producción excesiva de reticulina y fibras de colágeno (1). La mielofibrosis puede originarse de diversas condiciones hematológicas, como, por ejemplo, una neoplasia mieloproliferativa previa, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, o trombocitemia esencial (2). También puede originarse de condiciones no-hematológicas, como cáncer metastásico, tuberculosis, infecciones micóticas, VIH, trastornos metabólicos, radiación, toxinas, etc. (3)



La mielofibrosis primaria es un trastorno hematológico maligno crónico, caracterizado por esplenomegalia, leucoeritroblastosis, poliqlucitosis cierto grado de fibrosis, densidad microvascular de la médula ósea, y hematopoyesis extramedular. La mielofibrosis primaria está asociada a osteoesclerosis, angiogénesis, y expresión anormal de citosinas (4).

La mielofibrosis primaria es infrecuente. Su incidencia en países occidentales se ha estimado entre 0.4 a 1.4 casos por cada 100,000 personas por año (5). La edad promedio de diagnóstico es aproximadamente a los 65 años, siendo la mayoría de pacientes diagnosticados entre los 50 y 69 años de edad. Se ha reportado mayor frecuencia en hombres, aunque en otros estudios no se ha encontrado la misma predominancia masculina (3).

Las manifestaciones clínicas de mielofibrosis primaria incluyen anemia severa, hepatoesplenomegalia marcada, síntomas constitucionales (como fatiga, sudoración nocturna, fiebre), caquexia, dolor óseo, infarto esplénico, prurito, trombosis, y

sangrado. Las principales causas de anemia y hepatoesplenomegalia son la eritropoyesis inefectiva y hematopoyesis extramedular, respectivamente (4)

Algunas anormalidades citogenéticas han sido asociadas a mielofibrosis primaria, como delección del brazo largo del cromosoma 20, delección del cromosoma 13q, trisomía 8 y 9, y anormalidades del cromosoma 1 incluyendo duplicación 1q (6).

El diagnóstico actual se basa en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (7), que comprende un conjunto de evaluación clínica y características de resultados de laboratorio.

El pronóstico se basa en el sistema International Prognostic Scoring System (IPSS), desarrollado por el International Working Group (IWG) for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (8), se basa en la edad (>65 años), síntomas constitucionales, hemoglobina (< 10 g/dL), recuento de leucocitos (>25 x 10⁹/L), y blastos medulares (≥ 1%). La enfermedad progresa a leucemia en alrededor de 20% de pacientes, mientras otros fallecen debido a condiciones comórbidas, como eventos cardiovasculares, infección, o sangrado (4). La mediana de sobrevida para pacientes con IPSS de bajo riesgo es 11.3 años, para riesgo intermedio-1 es 7.9 años, para riesgo intermedio-2 es 4.0 años, y para riesgo alto es 2.3 años (8).

La única opción curativa para pacientes con mielofibrosis primaria es el trasplante de médula ósea (3). Esta es una opción solo para una pequeña proporción de pacientes (jóvenes y sin comorbilidades). Usualmente se toma un enfoque conservador, siendo la observación en pacientes asintomáticos e intervención terapéutica en aquellos que desarrollan síntomas. Los esquemas de tratamiento actual son principalmente paliativos y no han mostrado mayor beneficio en sobrevida global (4). Las opciones propuestas de tratamiento de anemia incluyen andrógenos, eritropoyetina y darpoyetina alfa, talidomida y sus análogos, lenalidomida y pomalidomida. Asimismo, opciones propuestas para tratar la esplenomegalia y la mieloproliferación incluyen hidroxiurea, agentes alquilantes como clorambucil, modificadores de la respuesta de interferón, talidomida, lenalidomida, y los inhibidores de la quinasa Janus, como ruxolitinib (5; 9).

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Ruxolitinib (Jakavi, Novartis) es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2, previniendo la activación de la vía de señalización JAK-STAT. JAK1 juega un rol importante en la señalización de varias citosinas pro-inflamatorias, y JAK2 es usado principalmente por receptores de factores de crecimiento hematopoyético. Sus principales efectos celulares y sistémicos son la inhibición de la proliferación, inducción de apoptosis, y reducción de los niveles plasmáticos de citosinas (10).

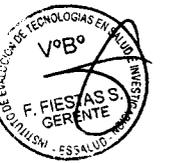
Ruxolitinib tiene autorización de la Agencia de Medicamentos de Europa (11) para el tratamiento de esplenomegalia o síntomas relacionados a mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera, o mielofibrosis post-trombocitemia esencial; y para pacientes con policitemia vera resistente a, o no tolerantes a hidroxiurea.



De similar manera, en Estados Unidos, la Agencia de Administración de Alimentos y Drogas (12), autoriza el uso de ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio o alto, incluyendo mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera, y mielofibrosis post-trombocitemia esencial; así como para pacientes con policitemia vera que han tenido respuesta inadecuada o son intolerantes a hidroxiurea.



En Perú, Ruxolitinib cuenta con registro sanitario vigente (EE 00104). Es fabricado por Novartis, siendo su nombre comercial Jakavi, en presentación comprimidos de 15 mg.



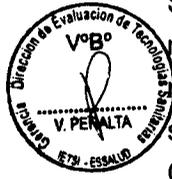
Ruxolitinib se administra vía oral. La dosis inicial recomendada se basa en el recuento de plaquetas: 15 mg bid para pacientes con recuento de plaquetas entre 100,000/mm³ y 200,000/mm³, 20 mg bid para pacientes con recuento de plaquetas mayor a 200,000/mm³, y la dosis inicial máxima recomendada para pacientes con recuento de plaquetas entre 50,000/mm³ y 100,000/mm³ es 5 mg. Se indica además que se debe monitorear el recuento celular cada 2 a 4 semanas, hasta que las dosis se establezcan, y luego según clínicamente indicado. La dosis se debe modificar o interrumpir en caso de trombocitopenia.



El costo de cada tableta de ruxolitinib de 15 mg tiene un costo de S/. 334.18 soles. La caja de 60 comprimidos tiene un costo de S/. 20,050.65, que equivaldría al costo mensual a dosis de 15 mg bid. A la misma dosis, el costo anual sería S/. 240,607.80.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de literatura publicada sobre Ruxolitinib en el tratamiento de mielofibrosis en las bases de datos: Medline y Tripdatabase. Adicionalmente, se realizaron búsquedas en los portales web de entidades que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica: The Cochrane Library, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, European Society For Medical Oncology (ESMO), National Guideline of Clearinghouse (NGC), y National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos, y The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de Escocia.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para la búsqueda en las bases de datos consultadas, se optó por hacer la búsqueda amplia, utilizando los siguientes términos:

- 
- Población: Pacientes adultos con diagnóstico de mielofibrosis primaria
"primary myelofibrosis" OR "myelofibrosis "
 - Intervención: Ruxolitinib
"ruxolitinib" OR "jakavi"
 - Comparación: Tratamiento de soporte convencional (incluye transfusiones a demanda)
"Support therapy"
 - Desenlace: Sobrevida global, disminución de síntomas constitucionales, mejora de hemoglobina, disminución de esplenomegalia
"quality of life" OR "splenomegaly" OR "splenomegalia" OR "constitutional symptoms"

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



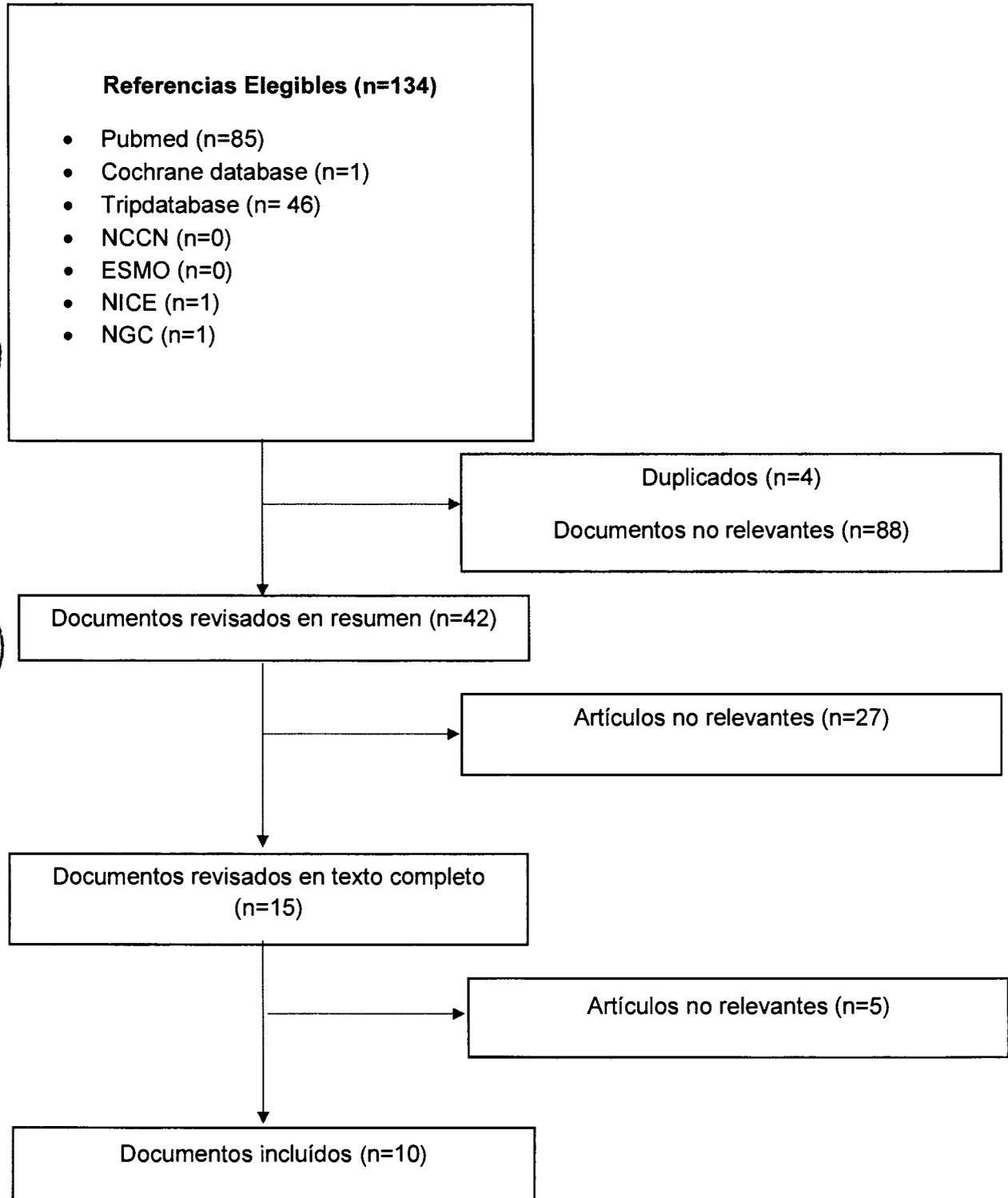
Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III.

La literatura encontrada fue inicialmente seleccionada según su relevancia a partir del título y resumen (en los casos en que haya estado disponible). Luego de esta primera etapa, los artículos seleccionados se revisaron a texto completo para determinar su elegibilidad final, evaluación y extracción de datos.

Los resultados de las búsquedas en cada base de datos y fuentes fueron consolidados en un gestor de referencias

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Reilly, et al (2012) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis (13, 14)

La guía para mielofibrosis del British Committee for Standards in Haematology (BCSH) fue elaborada en el 2012 (13). Posteriormente, en el 2014 se hizo una revisión de esta guía incorporando la nueva evidencia sobre Ruxolitinib y sobre la prevalencia de las mutaciones en el gen de Calreticulina (CALR).

En la versión previa de la guía, la consideración de un inhibidor JAK, como ruxolitinib, se recomendaba para pacientes que hubiesen fallado a terapia con hidroxycarbamida y no fuesen aptos para trasplante de médula ósea, o para pacientes con síntomas constitucionales severos. Con la incorporación de la nueva evidencia, citando los estudios COMFORT-I (15, 16) y COMFORT-II (17, 18) (los cuales serán descritos más adelante en la presente evaluación), el grupo elaborador de esta guía recomienda ruxolitinib como terapia de primera línea para esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales relacionados a mielofibrosis, independientemente de su status de mutación JAK2 V617F (grado de evidencia 1A), donde el balance entre la necesidad de resolver los síntomas supera los riesgos de efectos adversos y, en particular, hacen las siguientes recomendaciones: esplenomegalia sintomática (grado de evidencia 1A), síntomas relacionados a mielofibrosis que afectan la calidad de vida (grado de evidencia 1B). La hepatomegalia y la hipertensión portal debido a mielofibrosis son reducidas por ruxolitinib (19), y puede ser considerado para estas indicaciones (grado de evidencia 2B)

El grupo elaborador de esta guía además señala que aunque el tratamiento con ruxolitinib sugiere dar una ventaja en sobrevida, no se recomienda el tratamiento con este medicamento en pacientes asintomáticos y/o aquellos que no tengan esplenomegalia con molestias.

En relación a la tolerancia y eventos adversos, el grupo elaborador de esta guía de práctica clínica señala que se debe esperar el desarrollo de anemia y trombocitopenia con ruxolitinib. La anemia usualmente alcanza su pico en las semanas 12-16, mejorando subsecuentemente. Además, señalan que en pacientes con anemia y trombocitopenia preexistente, se recomienda una dosis inicial más baja, como 5 mg bid (20) (grado de evidencia 1B) y que aquellos pacientes con recuento de plaquetas menor a $50 \times 10^9/L$ deben ser excluidos de usar ruxolitinib.

La anemia producida como evento adverso del ruxolitinib puede ser aminorada, según recomendación de los elaboradores de esta GPC, con la disminución de la dosis de ruxolitinib o mediante el uso concomitante de agentes estimulantes de eritropoyetina, y/o esteroides anabólicos, como danazol (grado de evidencia 2B).

Por otro lado, dado que ha habido reportes de reactivación de infecciones latentes y atípicas, como hepatitis B y tuberculosis, los elaboradores de esta GPC recomienda que el médico que prescribe ruxolitinib debe hacer despistaje activamente para éstos y hacer uso de las medidas profilácticas apropiadas. Las vacunas con agentes vivos deben ser consideradas con cautela (grado de evidencia 1B).

Para un monitoreo objetivo de los síntomas, los elaboradores de esta guía recomiendan el uso de una herramienta como el Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) (20,21) (grado de evidencia 1A). Se han sugerido criterios de respuesta recientes para nuevos tratamientos de mielofibrosis para su uso en ensayos clínicos, pero estos no han sido diseñados para su uso en la práctica clínica, ni son recomendados. (22)

La decisión de detener la terapia con ruxolitinib dependerá de una combinación de diferentes factores, incluyendo el beneficio según el objetivo del tratamiento (usualmente el bazo y/o síntomas), y la presencia o ausencia de toxicidad. La magnitud de la reducción del bazo o síntomas que se espera no se ha identificado aún, y será individual para cada paciente. Se recomienda que la dosis sea modificada a la máxima tolerada, cuando la respuesta no sea adecuada, y el tratamiento debe ser continuado por 24 semanas.

Es importante notar que esta guía de práctica clínica tiene limitaciones que deben ser tomados en cuenta a la hora de interpretar sus recomendaciones. El riesgo de sesgo de la industria es alto dado que 11 de los 14 autores de esta guía, incluyendo el primer autor, declararon haber tenido una relación financiera o contractual con Novartis, el laboratorio fabricante de Ruxolitinib. Además, las recomendaciones hechas por el grupo elaborador de esta guía están basadas en los ensayos clínicos CONFORT I y CONFORT II, los cuales serán evaluados individualmente más adelante del presente documento respecto a sus limitaciones y alcances.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2016). Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (TA 386). (23, 24)



National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, del Reino Unido, realizó una revisión de una evaluación de tecnología previa sobre el uso de ruxolitinib para esplenomegalia o síntomas relacionados a mielofibrosis en adultos, que fue publicada en junio de 2013. Se realizó una actualización reciente, que fue publicada en marzo del 2016.



El comité evaluador consideró la evidencia provista por Novartis y una revisión de esta evidencia realizada por el grupo revisor. La información provista por el fabricante consistió en una revisión sistemática de ensayos clínicos de ruxolitinib en pacientes con Mielofibrosis primaria, Mielofibrosis post-policitemia vera, o Mielofibrosis post-trombocitemia esencial. Incluyeron los dos ensayos controlados aleatorizados utilizados en la revisión sistemática anteriormente descrita: COMFORT I y COMFORT II. También incluyeron evidencia de 4 ensayos controlados no aleatorizados de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio-1 o bajo recuento plaquetario (ROBUST, JUMP, Study 258 and EXPAND).



El comité evaluador de NICE concluye en recomendar Ruxolitinib como opción para el tratamiento de esplenomegalia o síntomas asociados a Mielofibrosis primaria, Mielofibrosis post-policitemia vera, o Mielofibrosis post-trombocitemia esencial, sólo: en personas con enfermedad de riesgo intermedio-2 o riesgo alto y si la compañía provee ruxolitinib con el descuento acordado confidencial en el régimen de acceso del paciente, especialmente ante la alta incertidumbre sobre el beneficio neto que podría ofrecer ruxolitinib por las importantes limitaciones de los estudios COMFORT I y COMFORT II, como será visto más adelante.



El comité evaluador consideró la efectividad de ruxolitinib en el tamaño y volumen del bazo. El comité estaba al tanto de que no había una relación directa entre el tamaño del bazo y los síntomas, y que una persona podía tener un tamaño de bazo modesto y síntomas severos, o un bazo grande con síntomas mínimos. Sólo COMFORT-I evaluó la reducción de síntomas, cuyos resultados mostraron una ventaja en el puntaje de síntomas comparado con placebo. El comité consideró que COMFORT-II fue el estudio más clínicamente relevante por tener un comparador activo (mejor terapia disponible). El comité consideró que ruxolitinib no presentó ganancias adicionales en calidad de vida sobre las incluidas en los cálculos de años de vida ajustados por calidad.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Martí-Carvajal, et al (2015). Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis (Martí-Carvajal, Anand, & Solà, 2015)

El objetivo de esta revisión sistemática Cochrane fue determinar los beneficios y daños clínicos de los inhibidores de Janus kinase-1 y Janus kinase-2 para el tratamiento de mielofibrosis secundaria a condiciones hematológicas y no hematológicas. Dos ensayos controlados aleatorizados cumplieron con los criterios de inclusión, con un total de 528 participantes: el ensayo COMFORT-I (15, 26, 27), comparó ruxolitinib con placebo; mientras que el otro ensayo, COMFORT-II (18), comparó ruxolitinib con mejor terapia disponible. La mejor terapia disponible consistió en cualquier tratamiento comercialmente disponible como monoterapia o en combinación, como: agentes antineoplásicos (50%: la gran mayoría hidroxiurea), glucocorticoides (16%), preparaciones anti-anemia, agentes inmunomoduladores (7%: talidomida, lenalidomida), análogos de purina (5%), análogos de pirimidina (3%), análogos de mostaza de nitrógeno (3%), antigonadotropinas, interferones (4%), o ninguna terapia (33%), que pudo ser cambiada durante la fase de tratamiento.

Ambos ensayos fueron publicados en el 2012 y fueron auspiciados por la industria farmacéutica. El COMFORT-I fue llevado a cabo en EEUU, Canadá y Australia; mientras que el COMFORT-II fue llevado a cabo en países europeos (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Holanda, España, Suecia, y el Reino Unido).

La población para ambos estudios fue pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Mielofibrosis primaria, Mielofibrosis post-policitemia vera, o Mielofibrosis post-trombocitemia esencial, según los criterios del 2008 de la OMS (7). Adicionalmente, debían tener puntaje de riesgo IPSS intermedio-2 o alto, un estado funcional ECOG de 3 o menor, menos de 10% de blastos periféricos, recuento de CD34+ periférico mayor de 20×10^6 por litro, recuento plaquetario de 100×10^9 por litro o más, y esplenomegalia palpable (≥ 5 cm por debajo del reborde costal izquierdo). La mediana de edad fue 68 años, con un porcentaje promedio de 56% (± 2.83) de participantes de sexo masculino.

El grupo intervención recibió ruxolitinib bajo un régimen vía oral basado en el recuento de plaquetas (15 mg bid para recuento plaquetario de 100×10^9 a 200×10^9 por litro, y 20 mg bid para recuento mayor a 200×10^9 por litro). En COMFORT-I (n=309), los pacientes fueron asignados en relación 1:1 para recibir ruxolitinib (n=155) o placebo (n=154). En COMFORT-II (n=219), los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 2:1 para recibir ruxolitinib (n=146) o mejor terapia disponible (n=73).

Los desenlaces principales de esta revisión sistemática fueron: sobrevida global, sobrevida libre de progresión, y seguridad. Los desenlaces secundarios fueron: calidad

de vida relacionada a salud, sobrevida libre de leucemia, reducción del tamaño del bazo, y respuesta a anemia.

En cuanto a mediciones de efecto de tratamiento, para datos de tiempo-a-evento, como sobrevida global, se calcularon los hazard ratios (HRs) y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para desenlaces binarios, se calcularon los riesgos relativos (RR) con IC 95%. Para desenlaces continuos, se calculó la diferencia de medias (DM) con IC 95%.

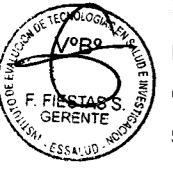
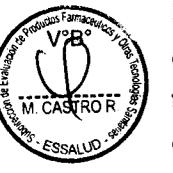
La calidad de la evidencia asociada a todos los desenlaces principales se evaluó mediante los principios del sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (28). Así, ninguno de los resultados fue calificado como evidencia de alta calidad, debido, principalmente, a los pequeños tamaños de muestra de ambos estudios, al alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento (COMFORT-II), y al alto índice de abandono (COMFORT-I).

Debido a que los dos ensayos clínicos tuvieron distintos comparadores, no se hizo un meta-análisis. La revisión sistemática encontró que la confianza en las estimaciones de los resultados de estos dos ensayos fue baja debido a los sesgos en su diseño y a sus limitados tamaños de muestra, que derivaron en resultados imprecisos.

En esta revisión Cochrane, se identificó dicotomización en ambos ensayos incluidos para medir el beneficio clínico de ruxolitinib comparado con el control en el desenlace principal: reducción del tamaño del bazo.

La dicotomización consiste en la conversión de un desenlace continuo a un binario (Fedorov, Mannino, & Zhang, 2009), y esto conlleva un sesgo. Se conocen varias consecuencias negativas de la conversión de una variable continua (como la reducción del tamaño del bazo) a una dicotómica: pérdida de información que lleva a reducción del poder estadístico (Altman & Royston, 2006; Fedorov et al., 2009). El poder estadístico se reduce y las relaciones pueden oscurecerse o ser alteradas, dependiendo del punto de corte elegido (Peacock, Sauzet, Ewings, & Kerry, 2012). No sólo las diferencias de medias son a veces difíciles de interpretar clínicamente, sino que los umbrales en las variables continuas también ocurren naturalmente y pueden ser importantes (Peacock et al., 2012). La dicotomización también puede incrementar el riesgo de que un resultado positivo sea falso positivo (Altman & Royston, 2006). De modo que se recomienda altamente, en la medida de lo posible, evitar la categorización de variables al momento de realizar análisis (Altman 2006; Cumsille 2000; MacCallum 2002; Streiner 2002).

El desenlace principal para ambos ensayos clínicos fue la proporción de pacientes con una reducción del volumen del bazo de por lo menos 35% desde la línea de base hasta el final del seguimiento.



En ambos ensayos clínicos se evaluó la reducción del tamaño del bazo de manera dicotómica, poniendo como punto de corte una disminución esperada de al menos 35% del volumen del bazo. El volumen del bazo se evaluó mediante resonancia magnética nuclear o tomografía axial computada, delineando la circunferencia del bazo y determinando su volumen usando un análisis de mínimos cuadrados. En mielofibrosis, el criterio internacional de respuesta a tratamiento se define como una reducción del 50% o más en la longitud del bazo medida mediante palpación (Tefferi et al., 2006). El significado clínico de una reducción del volumen del bazo de $\geq 35\%$, es desconocida. La revisión Cochrane sugiere adoptar un punto de corte de reducción de $\geq 50\%$, basado en los criterios internacionales. Y dado que la reducción del tamaño del bazo fue el desenlace principal usado en ambos ensayos, desde el punto de vista de los autores de la revisión Cochrane, habría sido más relevante mostrar la reducción del tamaño del bazo usando una medición continua en lugar de datos binarios, junto con todas sus medidas de dispersión.

En ambos estudios, en el desenlace dicotómico, ruxolitinib tuvo una mayor proporción de pacientes con reducción $\geq 35\%$ de volumen del bazo a las 24 y 48 semanas de seguimiento (COMFORT-I y COMFORT-II, respectivamente). En COMFORT-I, 65 de 155 participantes (41.94%) tuvieron una reducción de al menos 35% del volumen del bazo, comparado con 1 de 154 del grupo placebo (RR 64.58, IC 95% 9.08 a 459.56; 309 participantes; $p = 0.0001$). En COMFORT-II, 41 de 146 participantes (28.08%) tuvieron una reducción de al menos 35% del volumen del bazo, comparado con 0 de 73 (0%) del grupo placebo (RR 41.78, IC 95% 2.61 a 669.75; $p = 0.008$).

Los autores de la revisión sistemática calificaron este desenlace como de baja calidad de evidencia para ambos estudios.

El efecto en tamaño del bazo también se evaluó como promedio de porcentaje de reducción, y se comparó la diferencia de estos promedios. Comparado con placebo, a las 24 semanas de iniciado el tratamiento, 139 participantes que recibieron ruxolitinib tuvieron una reducción promedio del volumen del bazo de 31.6% (mediana 33%), mientras que 106 participantes del grupo placebo tuvieron un promedio de incremento de volumen de 8.1% (mediana 8.5%). Sin embargo, no se reportó valor p , ni medidas de dispersión como desviación estándar, error estándar, intervalo de confianza, rango intercuartil, por lo que no es posible concluir si éstos porcentajes constituyen diferencias estadísticamente significativas. Esto hace que el beneficio de ruxolitinib comparado con placebo respecto al tamaño del bazo en términos de tamaño medido como variable continua no pueda ser establecido frente al placebo. Se calificó como alto riesgo de sesgo para este desenlace en COMFORT-I debido a que para reportar este desenlace se usó sólo al 79.2% (245/309) de los pacientes inicialmente incluidos (del grupo ruxolitinib fue el 89.6% (139/155) y en el grupo placebo fue el 68.8% (106/154)). Entre el grupo ruxolitinib y el grupo placebo hubo un desbalance del 20.8%. Este desbalance, generado por la deserción de pacientes, debe ser

considerado por su impacto en los resultados, ya que puede llevar a una sobre interpretación, en particular en estudios con tamaño de muestra pequeño. Comparado con mejor terapia disponible, ruxolitinib mostró una reducción significativa en el promedio de porcentaje de reducción del volumen del bazo a las 24 semanas (Diferencia de Medias -31.9, IC 95% -53.85 a -9.95; 216 participantes; $p = 0.004$) y a las 48 semanas (Diferencia de Medias -37.4; IC 95% -65.41 a -9.39; $p = 0.004$; 216 participantes). Los intervalos de confianza de estas diferencias de medias son bastante amplios, lo que implica que hay una alta incertidumbre de la magnitud real del efecto. La amplitud del intervalo de confianza depende en gran medida en el tamaño de la muestra. Los estudios con tamaños de muestra grande tienden a dar estimaciones de magnitud de efecto más precisas (i.e. intervalos de confianza más angostos). En este caso, probablemente se deba a que el estudio fue diseñado con el poder estadístico para detectar una diferencia en reducción del volumen del bazo como variable dicotómica, y no como variable continua. Para desenlaces continuos, la precisión también depende de la variabilidad en las mediciones del desenlace (la desviación estándar de las mediciones entre los individuos), de modo que estos resultados nos dicen que los porcentajes de reducción del tamaño del bazo fueron bastante variables y dispersos. La revisión sistemática Cochrane calificó este resultado como de baja calidad de evidencia, siendo uno de los motivos de esta calificación el pequeño tamaño de muestra, que se refleja en el amplio intervalo de confianza. Las consecuencias de tener un número pequeño de pacientes incluyen la sobreestimación de la magnitud del efecto y una baja reproducibilidad de los resultados. Esta baja reproducibilidad se traduce en que, de repetirse el ensayo, hay una alta probabilidad de obtener resultados distintos. Con un poder estadístico pequeño, hay una menor probabilidad de que un efecto observado refleje un efecto real, aún si alcanza el nivel de significancia estadística. A la incertidumbre de no poder conocer con precisión la magnitud del efecto, se suma el no conocer la magnitud de la diferencia de porcentajes de reducción en el volumen del bazo que sería clínicamente significativa.

En relación a sobrevida global, ninguno de los dos estudios incluidos fue diseñado con poder estadístico para detectar una diferencia en sobrevida global, sin embargo, este se consideró como uno de los desenlaces secundarios. La revisión sistemática Cochrane calificó los resultados en sobrevida global como de baja calidad de evidencia. COMFORT-I reportó sobrevida global de ruxolitinib comparado con placebo a las 51 semanas de seguimiento, con un hazard ratio (HR) de 0.51, IC 95% 0.27 a 0.98; 309 participantes. No se reportó valor p , y el intervalo de confianza resultó amplio, con un extremo bastante cercano al 1. Asimismo, COMFORT-II no encontró diferencia significativa en sobrevida global al comparar ruxolitinib con mejor terapia disponible a las 48 semanas de seguimiento (HR 0.70; IC 95% 0.20 a 2.47; 219 participantes; $p = 0.58$). Para ambos casos, la evidencia fue calificada como de baja calidad.



Respecto a sobrevida libre de progresión, sólo el estudio COMFORT-II reportó resultados de sobrevida libre de progresión. Se definió progresión como cualquiera de las siguientes: incremento en volumen del bazo de $\geq 25\%$, esplenectomía o radiación esplénica, transformación leucémica definida como incremento de $\geq 20\%$ de blastos periféricos por lo menos por ≥ 8 semanas o $\geq 20\%$ de blastos medulares, y muerte. Este desenlace se evaluó a las 48 semanas de seguimiento, y no resultó ser estadísticamente diferente entre ruxolitinib y mejor terapia disponible (HR 0.81, IC 95% 0.47 a 1.39; $p = 0.45$). Se calificó como evidencia de baja calidad, por el diseño de etiqueta abierta, y por imprecisión (pequeño tamaño de muestra y pequeño número de eventos con un impacto en la precisión de las estimaciones del efecto).

En relación a calidad de vida, la revisión Cochrane calificó como evidencia de baja calidad el efecto de ruxolitinib. El ensayo COMFORT-I 2012 evaluó la calidad de vida relacionada a salud usando la herramienta Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF v 2.0) (Mesa et al., 2009), y el COMFORT-II 2012 usó el cuestionario de calidad de vida European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30). El MFSAF v 2.0 fue desarrollado para el COMFORT-I. Los pacientes completaron el instrumento cada noche hasta la semana 24, auto administrado electrónicamente, calificando sus síntomas basados en las 24 horas previas en una escala del 0 (ausente) al 10 (el peor imaginable). Se midieron síntomas de sudoración nocturna, prurito, malestar abdominal, dolor subcostal izquierdo, saciedad temprana, dolor muscular u óseo, e inactividad. El puntaje total de síntomas consideró la suma de los puntajes de estos síntomas con excepción de inactividad. De ese modo, el puntaje total máximo podía ser 60 (i.e. la severidad máxima de síntomas). El puntaje total de síntomas basal fue el promedio de 6 mediciones diarias antes de la línea de base (de los que al menos 4 debían ser no perdidos), y el puntaje total de síntomas de la semana 24 fue el promedio de las 28 mediciones diarias previas a la semana 24 (al menos 21 debían ser haber sido registrados). Se calculó el porcentaje de cambio del puntaje de síntomas desde la línea de base en intervalos de 4 semanas hasta la semana 24. Para el MFSAF v2.0, los puntajes de cada intervalo fueron los promedios de los 28 días previos (4 semanas). Comparado con placebo, una proporción mayor de pacientes que recibió ruxolitinib obtuvo una reducción del 50% o más en el puntaje MFSAF a las 24 semanas de seguimiento (RR 8.82, IC 95% 4.40 to 17.69; 309 participantes). Este resultado representa una dicotomización de una escala numérica. Como variable continua, los pacientes que recibieron ruxolitinib tuvieron un promedio de mejora de 46.1% (mediana 56.2%) a las 24 semanas de seguimiento, mientras que los pacientes que recibieron placebo tuvieron un promedio de empeoramiento de 41.8% (mediana 14.6%) (Diferencia de Medias -87.90; IC 95% -139.58 a -36.22; 232 participantes; $p = 0.0009$). Este intervalo de confianza también es bastante amplio, dejando incierto la magnitud del efecto real, y mostrando la gran dispersión de resultados. Para ese caso, también se desconoce el significado clínico de una reducción del 50% en los promedios de esta escala.

Se debe tener en cuenta, además, que se tuvo una proporción considerable de pacientes que descontinuaron el estudio. Al momento del punto de corte definido prospectivamente (mediana de seguimiento fue 32 semanas), 134 pacientes en el grupo ruxolitinib (86.5%) y 78 en el grupo placebo (50.6%) estaban recibiendo el tratamiento aleatoriamente asignado. En la evaluación de este desenlace también hubo un desbalance, que pudo impactar en el resultado.

El ensayo COMFORT-II 2012 usó el cuestionario de calidad de vida European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), cuya escala va del 0 (peor) al 100 (mejor). El estudio mostró diferencias en puntajes EORTC QLQ-C30 al comparar ruxolitinib con mejor terapia disponible a las 48 semanas de seguimiento (Diferencia de Medias 7.60, IC 95% 0.35 a 14.85, 96 participantes; $p = 0.04$). El intervalo de confianza está bastante cercano al cero, y el valor p es marginal al valor arbitrario de 0.05. La mínima diferencia importante (MDI), que significa el cambio más pequeño en un puntaje que es considerado como clínicamente importante para los pacientes. Se consideró una diferencia de 10 puntos para la escala EORTC QLQ-C30, basado en estudios previos (31, 32). Como se observa, la diferencia obtenida no llegó a 10. Adicionalmente, el análisis sólo se realizó con 96 de los 219 pacientes incluidos en el estudio.

En relación a los eventos adversos hematológicos, comparado con placebo, ruxolitinib mostró mayor riesgo estadísticamente significativo de anemia (RR 2.35, IC 95% 1.62 a 3.41), trombocitopenia (RR 9.74, IC 95% 2.32 a 40.96) y neutropenia (RR 3.57, IC 95% 1.02 a 12.55). Mientras que comparado con mejor terapia disponible, ruxolitinib no tuvo diferencia en el riesgo de anemia (RR 1.35, IC 95% 0.91 a 1.99) o trombocitopenia (RR 1.20; IC 95% 0.44 a 3.28). La tasa de neutropenia no fue reportada en este estudio. Cabe resaltar que para todos estos desenlaces, la evidencia fue calificada como de baja calidad.

En relación a los Eventos adversos no-hematológicos, comparado con placebo, ruxolitinib mostró menor riesgo de dolor abdominal (4/155 (2.58%) versus 17/151 (11.25%); RR 0.23, IC 95% 0.08 a 0.67), y mareos (1/155 (0.64%) versus 10/151 (6.62%); RR 0.10, IC 95% 0.01 a 0.75). Otros eventos adversos como fatiga, artralgia, náuseas, diarrea, dolor de extremidades y pirexia, fueron similares entre ruxolitinib y placebo o mejor terapia disponible. Sólo COMFORT-I reportó vómitos, que mostró riesgo similar entre ruxolitinib y placebo. COMFORT-II reportó cefalea, que también fue similar entre ruxolitinib y mejor terapia disponible.

La revisión Cochrane manifiesta que no pueden descartar que los efectos calculados sean sobreestimados debido al pequeño tamaño de muestra de los ensayos, el potencial sesgo de la industria, y la falta de cegamiento en la evaluación de calidad de vida en COMFORT-II. Aún más, no pueden descartar una subestimación de los hallazgos en seguridad del medicamento. (Savović 2012; Thorlund 2011b; Wood 2008). COMFORT-II no reportó datos sobre neutropenia, lo que impidió realizar un

análisis de este evento adverso relevante en ruxolitinib comparado con mejor terapia disponible.

COMFORT-I y COMFORT-II usaron un desenlace sustituto para evaluar el efecto del beneficio de ruxolitinib en mielofibrosis. Los desenlaces sustitutos, como el tamaño o volumen del bazo, pueden mostrar respuestas mucho más grandes al tratamiento que los desenlaces “duros” que son de importancia para los pacientes, como sobrevida global, sobrevida libre de progresión, o calidad de vida. Más aún, los desenlaces sustitutos también responden más temprano, lo que los hace más populares con las compañías farmacéuticas y otras entidades que realizan ensayos clínicos. En particular, los desenlaces “duros” generalmente muestran respuestas mucho más pequeñas a las intervenciones que los desenlaces sustitutos. Como ha sucedido con otros trastornos médicos, el adoptar ruxolitinib para el tratamiento de mielofibrosis puede basarse en expectativas infladas artificialmente.

La revisión Cochrane encontró varias fuentes de sesgo en los dos ensayos incluidos. Primero, detectaron sesgo de desempeño en COMFORT-II. Segundo, hubo sospecha de sesgo de detección respecto a sobrevida libre de progresión en COMFORT-I. Tercero, COMFORT-II fue etiqueta abierta, de modo que tuvo un alto riesgo de sesgo de detección (cegamiento del evaluador del desenlace) respecto a calidad de vida y reducción del tamaño del bazo. Cuarto, COMFORT-I mostró alto riesgo de sesgo de deserción (Porta 2008). Quinto, la dicotomización incremento el riesgo de que un resultado positivo sea un falso positivo. (Altman 2006; Austin 2004). Sexto, una compañía farmacéutica financió ambos ensayos con el consecuente en potencial riesgo de sesgo. COMFORT-I no reportó todos los datos respecto al desenlace principal, y COMFORT-II no reportó datos completos de calidad de vida a las 48 semanas de seguimiento.

La revisión Cochrane resume que la confianza en los resultados de esta revisión es bastante baja. Los estudios tienen limitaciones en la manera en que fueron diseñados y ejecutados. Aún más, el limitado número de pacientes incluidos lleva a resultados imprecisos.

Concluye que en la actualidad hay evidencia insuficiente que permita emitir conclusiones sobre la eficacia y seguridad de ruxolitinib para el tratamiento de mielofibrosis. Los hallazgos de la revisión deben ser interpretados con cuidado, ya que han sido basados en ensayos clínicos con un pequeño número de pacientes y han sido auspiciados por la industria. A menos que ensayos clínicos aleatorizados con suficiente poder estadístico provean evidencia contundente de un efecto del tratamiento, y el balance entre potenciales beneficios y daños sea establecido, los especialistas clínicos deben ser cuidadosos en administrar ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis.

iv. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Los dos únicos ensayos controlados de fase III que evaluaron ruxolitinib en mielofibrosis fueron los estudios COMFORT-I y COMFORT-II, que fueron descritos previamente. En esta sección se describirán cuatro publicaciones sobre estos dos estudios. Dos publicaciones son sobre síntomas y calidad de vida. Ambas fueron incluidas en la revisión sistemática Cochrane, sin embargo, se decidió discutir las en mayor detalle en esta sección debido a que se reportaron hallazgos adicionales no tratados en la revisión sistemática. Estos hallazgos son relevantes para este dictamen por ser la calidad de vida el desenlace principal en nuestra pregunta PICO. Asimismo, nuestra búsqueda encontró dos publicaciones adicionales (una de cada estudio) que no fueron incluidas en la revisión sistemática Cochrane, por ser publicadas posteriormente a la elaboración de la revisión Cochrane, en las que se evalúan algunos efectos de ruxolitinib a largo plazo.

Mesa, et al (2013) Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (26)

Como se describió en la revisión Cochrane, COMFORT-I fue un ensayo controlado doble ciego en el que los pacientes fueron asignados en relación 1:1 para recibir ruxolitinib (n=155) o placebo (n=154). El cegamiento al tratamiento asignado se eliminó para aquellos pacientes cuya esplenomegalia empeorase (incremento en volumen del bazo de $\geq 25\%$), y en esos casos se permitió cruzamiento (crossover) desde placebo a ruxolitinib.

El punto de corte definido prospectivamente para el análisis de datos fue cuando la mitad de los pacientes que permanecieron en el estudio cumplieron con la visita de seguimiento en la semana 36, y cuando todos los pacientes completaron la evaluación de la semana 24 o descontinuaron el tratamiento. Luego del cruzamiento, los datos para los pacientes que fueron inicialmente asignados a placebo no fueron incluidos en los análisis, excepto para el análisis por intención a tratar de sobrevida global.

Al momento del punto de corte definido prospectivamente (mediana de seguimiento fue 32 semanas), 134 pacientes en el grupo ruxolitinib (86.5%) y 78 en el grupo placebo (50.6%) estaban recibiendo el tratamiento aleatoriamente asignado. Del grupo placebo, 36 pacientes (23.4%) migraron a ruxolitinib (16 antes, y 20 después de la semana 24).

Mesa et al hicieron una publicación de los síntomas y otros desenlaces reportados por los pacientes (Mesa et al., 2013). En la revisión sistemática Cochrane se describieron los resultados del instrumento MFSAF v2.0, que fue desarrollado por el mismo primer autor del artículo. Se evalúa 6 síntomas en una escala del 0 al 10: síntomas de

sudoración nocturna, prurito, malestar abdominal, dolor subcostal izquierdo, saciedad temprana, dolor muscular u óseo, e inactividad. El cálculo del puntaje total de síntomas contempló todos estos síntomas con excepción de inactividad (puntaje máximo de 60).

Otros instrumentos usados fueron:

- El cuestionario European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), que fue utilizado también en COMFORT-II. Comprende 30 ítems para evaluar calidad de vida, e incluye 5 dominios funcionales (físico, cognitivo, rol, emocional, y social), y una escala de estado global de salud. Cada subescala va del 0 (peor) al 100 (mejor). Los pacientes completaron el EORTC QLQ-C30 en la visita de la línea de base y en cada visita de estudio.
- Impresión de Mejoría Global del Paciente (Patient Global Impression of Change - PGIC). En cada visita mensual, se les preguntó a los pacientes: desde el inicio de tratamiento que ha recibido en este estudio, sus síntomas de mielofibrosis están (1) Gran mejoría (2) Buena mejoría (3) Mínima mejoría (4) Sin cambios (5) Mínimamente peor (6) Bastante peor (7) Mucho peor.
- Formulario corto sobre fatiga del Sistema de información de medición resultados informado por el paciente (Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Scale). Contiene 7 ítems sobre los últimos 7 días. El puntaje promedio es calculado y transformado a una escala de 100 puntos que va desde el 9 (nunca fatigado) a 100 (siempre fatigado). Los pacientes completaron la escala en la línea de base y en cada visita.

Se calcularon los porcentajes de cambio en los puntajes de los instrumentos MFSAF v2.0, EORTC QLQ-C30 y PROMIS desde la línea de base y las semanas 4, 8, 12, 16, 20, y 24. Para el MFSAF v2.0 se usaron los promedios de los puntajes de los 28 días previos. Las comparaciones entre ruxolitinib y placebo en estos cambios porcentuales se hicieron con la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon en cada punto en el tiempo. Se calcularon los cambios porcentuales a nivel de paciente antes de realizar los análisis estadísticos descriptivos.

En el grupo Ruxolitinib, 45.9% de los pacientes alcanzaron 50% o más de reducción en el puntaje total de síntomas del MFSAF v2.0 desde la línea de base hasta la semana 24, comparado con un 5.3% del grupo placebo (odds ratio, 15.3; IC 95%, 6.9 a 33.7; $p < 0.001$).

Como se describió anteriormente, se desconoce la implicancia clínica de lograr 50% de reducción en el puntaje en este instrumento. No se hizo un análisis de correlación con las otras escalas usadas, sin embargo, se hizo una comparación entre el MFSAF y la escala de impresión de mejoría PGIC. Entre los que obtuvieron 50% o más de reducción en MFSAF, y los que obtuvieron menos de 50% de reducción en MFSAF, no se vio una distinción clara al compararlos con el PGIC. Por ejemplo, en el grupo ruxolitinib, la proporción de pacientes que obtuvo $\geq 50\%$ de reducción en puntaje total



de síntomas MFSAF y que manifestaron “buena mejoría” en PGIC fue similar que en aquellos con <50% de reducción en puntaje total de síntomas MFSAF (38.7% vs 32.2%, respectivamente). Entonces, la capacidad de este instrumento en identificar un efecto de importancia clínica para el paciente no queda clara.

Esta comparación se hizo con los pacientes que tuvieron medición de MFSAF v2.0 en la línea de base y en la semana 24 y que completaron el PGIC en la semana 24, que corresponde a 127 pacientes del grupo ruxolitinib (81.9%) y 100 (64.9%) del grupo placebo. Esto dificulta aún más su interpretación debido a la gran proporción de pacientes que no reportaron información.

Los resultados de los cambios en las escalas EORTC QLQ-C30 y PROMIS entre la línea de base y la semana 24 se presentaron en el apéndice. No se reportaron intervalos de confianza ni los valores p específicos. Para PROMIS, la diferencia de puntajes no fue consistente mes a mes, favoreciendo a ruxolitinib en un mes y a placebo en el siguiente.

Verstovsek, et al (2015). Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. (Verstovsek et al., 2015)

Esta publicación reportó sobre los efectos a largo plazo de ruxolitinib en COMFORT-I. Al completar el análisis primario (reducción del volumen del bazo en 35% o más), el estudio pasó a ser etiqueta abierta, y a todos los pacientes que permanecieron en el estudio que estaban recibiendo placebo, se les permitió migrar a ruxolitinib. Este análisis definido prospectivamente se haría cuando todos los pacientes hayan alcanzado la evaluación de la semana 144, o hayan discontinuado su participación en el estudio.

La sobrevida global fue evaluada usando el método de Kaplan-Meier por intención a tratar, con los pacientes según su tratamiento originalmente asignado aleatoriamente. El tiempo de sobrevida se midió desde el inicio del estudio hasta el último estado conocido del paciente, y no fue censurado al momento de discontinuación del tratamiento aleatorizado. El HR fue calculado con el modelo Cox de riesgos proporcionales. Adicionalmente, se hicieron dos análisis exploratorios para entender el efecto de crossover a ruxolitinib en las mediciones de sobrevida. El primero fue usando el modelo rank-preserving structural failure time. El segundo fue un modelo paramétrico de sobrevida global usando la distribución gamma generalizada, que encajó un modelo de regresión de tres parámetros a los datos observados de sobrevida para calcular el correspondiente hazard de muerte para pacientes originalmente aleatorizados a ruxolitinib o placebo.

La mediana de seguimiento fue 149 semanas (rango 19-175 semanas). De los 155 pacientes originalmente aleatorizados a ruxolotinib, 77 (49.7%) aún recibían ruxolotinib. De los 154 pacientes originalmente aleatorizados a placebo, 111 (72%) migraron a terapia con ruxolotinib. De estos 111 pacientes, 57 (51.4%) aún recibían ruxolotinib.

En los pacientes originalmente aleatorizados a ruxolotinib, las tasas de discontinuación estimadas mediante Kaplan-Meier fueron 21% al año 1, 35% al año 2, y 51% al año 3. Los motivos de discontinuación incluyeron progresión de enfermedad (23.1%), eventos adversos (19.2%), muerte (19.2%), y retiro de consentimiento (15.4%).

La mediana de exposición a ruxolotinib para aquellos originalmente aleatorizados a ruxolotinib fue de 145 semanas. Para aquellos originalmente aleatorizados a placebo, la mediana de exposición a placebo fue 37 semanas. Para los que cruzaron a ruxolotinib desde placebo, la mediana de tiempo para cruzar fue 41 semanas. Para estos pacientes, la mediana de exposición a ruxolotinib fue 105 semanas.

A la semana 144, 24.5% de los pacientes originalmente aleatorizados a ruxolotinib tuvieron una respuesta palpable del bazo. La evaluación del tamaño del bazo mediante palpación no había sido la manera original de medirla. Aún más, tampoco se menciona en qué magnitud fue esa respuesta.

Durante el curso del seguimiento, más del 80% de los pacientes que alcanzaron una reducción de al menos 35% del volumen del bazo, mantuvieron una reducción de al menos 10%. Se desconoce qué implicancias clínicas tiene una reducción del 10% del volumen del bazo.

Al momento del análisis de esta publicación habían fallecido 42 pacientes originalmente aleatorizados a ruxolotinib y 54 originalmente aleatorizados a placebo.

Con una mediana de seguimiento de 149.1 semanas para los grupos ruxolotinib y de 149.3 semanas para el grupo placebo, el HR para sobrevida global fue 0.69 (IC 95%: 0.46–1.03); $p=0.067$, que no fue estadísticamente significativo. Posteriormente se aplicó el modelo rank-preserving structural failure time, con la intención de corregir el crossover, con el que se estimó el HR en 0.36 (IC 95%: 0.204 a 1.035). No se reportó valor p , y el intervalo de confianza incluye el 1. Así, este estudio donde se siguieron los participantes por el lapso extendido de hasta 3 años (como mediana), no encuentra diferencias entre ruxolotinib y placebo en la sobrevida global, la cual es un desenlace clínico de alta relevancia desde la perspectiva del paciente.



Harrison, et al (2013) Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. (Harrison et al., 2013)

El COMFORT-II fue un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta, en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 2:1 para recibir ruxolitinib (n=146) o mejor terapia disponible (n=73).

Los pacientes en ambos grupos continuaron en la fase de tratamiento aleatorizado mientras no tuviesen progresión de enfermedad según protocolo. Aquellos pacientes que durante el estudio cumplieren con criterios progresión de enfermedad (esplenectomía o un incremento del volumen del bazo de más de $\geq 25\%$ desde la menor medición durante el estudio), discontinuaron la fase aleatoria de tratamiento y se les dio la opción de entrar a una fase de extensión. En esta fase de extensión, los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente a mejor terapia disponible podían recibir ruxolitinib, y los pacientes que habían sido asignados aleatoriamente a ruxolitinib podían continuar recibiendo el medicamento si aún obtenían un beneficio clínico.

Esta publicación se enfocó en reportar los resultados de calidad de vida y síntomas encontrados en COMFORT-II. Se utilizaron los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). Los instrumentos se aplicaron en la línea de base y en las semanas 8, 16, 24 y 48. La calidad de vida no fue evaluada en aquellos pacientes que dejaron el estudio o que entraron a la fase de extensión.

Se usaron modelos de efectos mixtos para estimar el efecto del tratamiento en los puntajes de estas escalas en cada evaluación. Se incluyeron covariables basales en el modelo como efectos fijos (edad, sexo, puntaje de línea de base, categoría de pronóstico de riesgo), y el intercepto específico de paciente fue incluido como efecto aleatorio.

Las diferencias entre los grupos de tratamiento en la proporción de respondedores fueron calculadas usando pruebas exactas de Fisher. Los pacientes con un mejor puntaje posible en la línea de base fueron excluidos del análisis.

Se consideró respuesta si se alcanzaba la mínima diferencia importante (MDI), que significa el cambio más pequeño en un puntaje que es considerado como clínicamente importante para los pacientes. Basado en estudios previos (31, 32), se consideró una diferencia de 10 puntos para la escala EORTC QLQ-C30.

De los 146 pacientes asignados a ruxolitinib, 94 (64%) permanecieron en el tratamiento aleatorizado para la semana 48, de los que 77 (53%) completaron el instrumento EORTC QLQ-C30 de la semana 48. Por su parte, de los 73 pacientes asignados a mejor terapia disponible, 35 (48%) permanecieron en el tratamiento

aleatorizado para la semana 48, de los que 30 (41%) completaron el instrumento de la semana 48. Esto muestra la gran proporción de pacientes que descontinuaron el estudio en el tratamiento asignado.

Para el estado de salud global en EORTC QLQ-C30, la diferencia de medias de tratamiento ajustada fue 8.8 (IC 95% 3.9 a 13.7; $p = 0.0005$) a favor de ruxolitinib. Sin embargo, no alcanzó la diferencia mínima importante (10 puntos). Tampoco se explicó el por qué del ajuste con las covariables.

Quando se comparó la proporción de respondedores, definido como una mejora de calida de vida en EORTC QLQ-C30 de 17 puntos en la semana 48, la proporción de respuesta fue 31% para ruxolitinib y 19% para mejor terapia disponible. No se reportó análisis estadístico. Al usar el umbral de 10 puntos, 60% de los pacientes en ruxolitinib alcanzaron el umbral al menos una vez, comparado con 45% en el grupo mejor terapia disponible.

Como en los análisis anteriores, se debe tener en cuenta la pequeña proporción de pacientes que contaron con evaluación de EORTC QLQ-C30.

La diferencia de medias estimada para la escala FACT-G fue 6.4 (IC 95%, 3.1 a 9.8) a favor de ruxolitinib, que fue inferior a la Diferencia Mínima Importante de 7. Para el LymS, que es la subescala de síntomas, la diferencia de medias estimada fue 5.7 (IC 95%, 3.9 a 7.5) a favor de ruxolitinib, alcanzando apenas la Diferencia Mínima Importante de 5.4.

Harrison, et al (2016). Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis.(Harrison et al., 2016)

Este artículo reporta los efectos a largo plazo del estudio COMFORT-II.

El análisis de eficacia fue por intención a tratar, con los datos de todos los participantes que fueron aleatorizados. El punto de corte fue la fecha en que el último paciente completó la visita de evaluación de la semana 48. Los pacientes que no fueron a su evaluación de la semana 48 fueron considerados como que no tuvieron respuesta.

Para la fecha de punto de corte, 38% (55 de 146) de los pacientes del grupo ruxolitinib descontinuaron la fase de tratamiento aleatorizado, mientras que 58% (42 de 73) de pacientes del grupo de mejor terapia disponible descontinuaron. De los 55 pacientes del grupo ruxolitinib que descontinuaron debido a criterios de protocolo, 29 pacientes (53%) entraron a una fase de extensión y continuaron recibiendo ruxolitinib debido a

que se reportó que aún presentaban beneficios clínicos. De los 42 pacientes del grupo mejor terapia disponible que descontinuaron la fase de tratamiento aleatorizado debido a cualquier motivo, 18 (43%) cumplieron criterios para migrar a ruxolitinib en la fase de extensión.

Al completar el análisis primario (disminución del volumen del bazo en 35% o más), todos los pacientes que permanecieron en el estudio pasaron a la fase de extensión. De los 73 pacientes originalmente aleatorizados a mejor terapia disponible, 45 pasaron a recibir ruxolitinib. La mediana de tiempo para migrar a ruxolitinib fue estimada en 75 semanas. Al completar el estudio, 39 pacientes (26.7%) en el grupo ruxolitinib y 11 de 45 pacientes (24.4%) que cruzaron del grupo mejor terapia disponible a ruxolitinib, completaron 5 años de tratamiento en estudio.

Los motivos principales para descontinuar el tratamiento antes de los 5 años fueron eventos adversos (24.0%) y progresión de enfermedad (21.9%) en el grupo ruxolitinib; en el grupo mejor terapia disponible fue retiro de consentimiento (12.3%), decisión del investigador (12.3%) y trasplante de médula ósea (n = 2).

La mediana de duración de seguimiento fue 4.3 años, desde la aleatorización hasta la fecha de último contacto (ruxolitinib, 4.7 años (rango, 0.08–5.5 años); mejor terapia disponible, 2.9 años (rango, 0.04–5.41 años)). La mediana de duración de exposición a ruxolitinib fue 2.6 años (rango, 0.02–5.3 años) en el grupo ruxolitinib, y 1.2 años (rango, 0.04–4.3 años) en el grupo mejor terapia disponible luego de cruzar a ruxolitinib.

En general, 78 pacientes (53.4%) en el grupo ruxolitinib alcanzaron una reducción de más del 35% del volumen del bazo en algún momento del estudio. La pérdida de respuesta se definió como un incremento del volumen del bazo de >25% por encima de la medición más baja vista en cualquier momento del estudio, y que esta medición no equivalga a una reducción \geq 35% de la línea de base. La duración de respuesta se calculó mediante método de Kaplan-Meier. La probabilidad de mantener una respuesta se calculó en 0.51 (IC 95%, 0.38–0.62) a los 3 años, y 0.48 (IC 95%, 0.35–0.60) a los 5.0 años para los pacientes inicialmente aleatorizados a ruxolitinib. Se debe considerar que 44 de los 78 pacientes incluidos en este análisis (56.4%) fueron censurados. El artículo no menciona cuántas mediciones del bazo tuvieron los pacientes, ni la frecuencia.

Se reportaron proporciones similares de muertes en ambos grupos, 59 (40.4%) en grupo ruxolitinib y 35 (47.9%) en grupo mejor terapia disponible. No se realizó análisis estadístico comparativo.

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología tuvo como objetivo obtener evidencia respecto a la eficacia de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria con síntomas constitucionales asociados a la enfermedad, para el incremento en calidad de vida, disminución de síntomas constitucionales, y disminución de esplenomegalia.

Nuestra búsqueda encontró evidencia de una guía de práctica clínica, una revisión sistemática Cochrane, una evaluación de tecnología y dos ensayos clínicos. Tanto la actualización de la guía del BCSH, la revisión sistemática Cochrane, y la evaluación de tecnología de NICE, se basan en los dos únicos ensayos clínicos de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis: COMFORT-I y COMFORT-II. Ambos estudios fueron auspiciados por la compañía farmacéutica elaboradora del ruxolitinib, lo que obliga a interpretar con cautela los resultados de dichos estudios por el alto riesgo de sesgo de la industria, especialmente si los efectos son imprecisos, modestos e inconsistentes como ha sido el caso de ambos estudios, como se detalla subsiguientemente.

Ambos estudios fueron de pequeño tamaño muestral. La población total de estos estudios fue 528 participantes, comparando ruxolitinib contra placebo (COMFORT-I), y contra mejor terapia disponible (COMFORT-II). La mejor terapia disponible consistió en cualquier tratamiento comercialmente disponible como monoterapia o en combinación (agentes antineoplásicos, glucocorticoides, preparaciones anti-anemia, agentes inmunomoduladores, análogos de purina, análogos de pirimidina, análogos de mostaza de nitrógeno, antigonadotropinas, interferones), o ninguna terapia, que pudo ser cambiada durante la fase de tratamiento del estudio. El grupo intervención recibió ruxolitinib bajo un régimen vía oral basado en el recuento de plaquetas. En COMFORT-I (n=309), los pacientes fueron asignados en relación 1:1 para recibir ruxolitinib (n=155) o placebo (n=154). En COMFORT-II (n=219), los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 2:1 para recibir ruxolitinib (n=146) o mejor terapia disponible (n=73).

El desenlace principal en nuestra pregunta PICO es la calidad de vida. Ambos estudios utilizaron el EORTC QLQ-C30 para evaluar este desenlace. No se reportó análisis estadístico de esta escala en COMFORT-I. En COMFORT-II se reportó la diferencia de medias ajustada, que fue 8.8 (IC 95% 3.9 a 13.7; $p = 0.0005$) a favor de ruxolitinib comparado con mejor terapia disponible. Los autores no justificaron el ajuste ni la selección de covariables para el modelo. La revisión Cochrane realizó un análisis de diferencia de medias, obteniendo como resultado 7.60 (IC 95% 0.35 a 14.85, 96 participantes; $p = 0.04$). El intervalo de confianza está bastante cercano al 0 (esto es, límite de no diferencia), y el valor p es marginal al límite arbitrario de 0.05. Para los dos análisis, la diferencia de medias de puntajes fue menor a la mínima diferencia clínicamente relevante de 10 puntos (el mínimo cambio necesario en puntaje para ser considerado clínicamente importante desde la perspectiva de los pacientes). Adicionalmente, se debe tener en cuenta que este análisis no contó con una gran

proporción de pacientes (el análisis se hizo sólo con 96 de los 219 pacientes originalmente incluidos), y el hecho que fue un estudio de etiqueta abierta, que puede influir en las respuestas manifestadas por los pacientes (i.e., sesgo de información).

Otro desenlace de nuestra pregunta PICO fueron los síntomas constitucionales. COMFORT-I utilizó el instrumento MFSAF v2.0. Se midieron síntomas de sudoración nocturna, prurito, malestar abdominal, dolor subcostal izquierdo, saciedad temprana, dolor muscular u óseo. Se encontró que una proporción mayor de pacientes que recibieron ruxolitinib obtuvo una reducción del 50% o más en el promedio de puntaje MFSAF comparado con placebo a las 24 semanas de seguimiento, (RR 8.82, IC 95% 4.40 to 17.69; 309 participantes). No se justificó la elección del punto de corte de 50%, ni la decisión de dicotomizar la variable. Se hizo una comparación entre el MFSAF y la escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGIC), en la que el paciente califica el grado de mejora o empeoramiento en una escala de 7 puntos. Entre los que obtuvieron 50% o más de reducción, y los que obtuvieron menos de 50% de reducción, no se vió una distinción clara al compararlos con el PGIC. Por ejemplo, en el grupo ruxolitinib, la proporción de pacientes que obtuvo $\geq 50\%$ de reducción en puntaje total de síntomas MFSAF y que manifestaron "buena mejoría" en PGIC fue similar que en aquellos con $< 50\%$ de reducción en puntaje total de síntomas MFSAF (38.7% vs 32.2%, respectivamente). Entonces, la capacidad de este desenlace en identificar un efecto de importancia clínica para el paciente, queda incierta. Esta comparación se hizo con los pacientes que tuvieron medición de MFSAF v2.0 en la línea de base y en la semana 24 y que completaron el PGIC en la semana 24, que corresponde a 127 pacientes del grupo ruxolitinib (81.9%) y 100 (64.9%) del grupo placebo. La revisión Cochrane calculó que los pacientes que recibieron ruxolitinib tuvieron un promedio de mejora en el puntaje MFSAF v2.0 de 46.1% (mediana 56.2%) a las 24 semanas de seguimiento, mientras que los pacientes que recibieron placebo tuvieron un promedio de empeoramiento de 41.8% (mediana 14.6%) (Diferencia de Medias -87.90; IC 95% -139.58 a -36.22; 232 participantes; $p = 0.0009$). Este intervalo de confianza también es sumamente amplio, dejando incierto la magnitud del efecto real, y mostrando la gran dispersión de resultados. Para ese caso, también se desconoce el significado clínico de una reducción del 50% en los promedios de esta escala.

COMFORT-II no utilizó el MFSAF v2.0 para evaluar síntomas, lo que impide hacer una comparación directa. En su lugar, se usó el LymS, que es una subescala de síntomas. La diferencia de medias estimada comparada con mejor terapia disponible a las 48 semanas fue 5.7 (IC 95%, 3.9 a 7.5) a favor de ruxolitinib, alcanzando apenas la Diferencia Mínima Importante de 5.4, para esta escala. Se debe tener en cuenta que se contó con muy pocos pacientes con estos datos para el análisis: 70 (48%) de ruxolitinib y 28 (38%) de mejor terapia disponible por lo que los resultados pueden estar influenciados de manera importante por un alto riesgo de sesgo de pérdida de datos.

Tanto en COMFORT-I como en COMFORT-II, el desenlace principal fue la proporción de pacientes con disminución de esplenomegalia, medida por resonancia magnética o tomografía computada. Este desenlace fue evaluado de manera dicotómica, poniendo como punto de corte una disminución esperada de al menos 35% del volumen del bazo. Ruxolitinib tuvo mayor proporción de pacientes con una disminución del volumen del bazo de al menos 35% comparado con los controles (placebo y mejor terapia disponible). Si bien la disminución del volumen del bazo es una variable continua, en ambos estudios se decidió convertirlo a una variable dicotómica. La conversión de una variable continua a una dicotómica conlleva varios problemas. Se pierde mucha información, de modo que el poder estadístico para detectar una relación se reduce; se puede subestimar la extensión de la variabilidad de resultados entre grupos; y se puede ocultar la no linealidad entre la variable y el desenlace. Todo esto puede hacer difícil la interpretación del resultado (34, 35). En mielofibrosis, el criterio internacional de respuesta a tratamiento se define como una reducción del 50% o más en la longitud del bazo medida mediante palpación (22). Los autores del COMFORT-I y II sustentan su determinación del umbral de 35% de volumen (no longitud) del bazo con un estudio que correlaciona esta reducción palpable de longitud con una reducción del 33% del volumen medida por resonancia magnética (19). Este fue el ensayo clínico de fase 1-2 de ruxolitinib, en el que 140 pacientes incluidos tuvieron esplenomegalia palpable, de los que 24 fueron evaluados por resonancia magnética. En ese ensayo, de estos 24, la mediana de reducción del volumen del bazo fue 33% y la mediana de reducción de longitud palpable fue 52%. De esta observación se apoya su argumento de usar el punto de corte de 35% en los ensayos COMFORT, a pesar de que fue una observación en muy pequeño número de pacientes y no se realizaron análisis estadísticos.

La disminución del tamaño del bazo también fue evaluada como variable continua. Comparado con placebo, a las 24 semanas de iniciado el tratamiento, los que recibieron ruxolitinib tuvieron una reducción promedio del volumen del bazo de 31.6% (mediana 33%), mientras que los del grupo placebo tuvieron un promedio de incremento de volumen de 8.1% (mediana 8.5%). Sin embargo, no se reportó valor p, ni medidas de dispersión como desviación estándar, error estándar, intervalo de confianza, rango intercuartil. Esto hizo que la magnitud real del efecto de ruxolitinib comparado con placebo sea desconocida. Comparado con mejor terapia disponible, ruxolitinib mostró una reducción significativa del volumen del bazo a las 24 semanas (Diferencia de Medias -31.9, IC 95% -53.85 a -9.95; 216 participantes; p = 0.004) y a las 48 semanas (Diferencia de Medias -37.4; IC 95% -65.41 a -9.39; p = 0.004; 216 de 219 participantes). La variabilidad mostrada en este desenlace, resta precisión acerca del real efecto atribuible a ruxolitinib.

Adicionalmente, COMFORT-I fue calificado como de alto riesgo de sesgo para este desenlace por la revisión Cochrane, debido a que este desenlace fue reportado usando sólo el 79.2% (245/309) de los pacientes inicialmente incluidos. Aún más,



entre el grupo ruxolitinib y el grupo placebo hubo un desbalance de deserción entre grupos del 20.8% (en grupo ruxolitinib fue 89.6% y en el grupo placebo fue el 68.8%), lo que genera preocupación por el alto riesgo de sesgo de pérdida de datos (attrition bias). Finalmente, la implicancia clínica de lograr un 35% de reducción del volumen del bazo, es incierta. Se desconoce si hay un umbral en el porcentaje de reducción del volumen que esté asociado a beneficio clínico manifestado por el paciente.

El tamaño del bazo se considera un desenlace sustituto para evaluar el beneficio en mielofibrosis. Se considera que estos desenlaces sustitutos pueden mostrar respuestas más grandes y más tempranas que desenlaces "duros", que son aquellos desenlaces que tienen valor para los pacientes, como sobrevida global o calidad de vida. Como se mostró más arriba, ruxolitinib no mostró diferencias robustas en sobrevida global ni sobrevida libre de progresión, y en cuanto a calidad de vida, su efecto no resulta consistente sino más bien dependiente de la escala con la que se mide. Adicionalmente, la diferencia en puntajes obtenida no alcanza la diferencia mínima importante clínicamente para el paciente.

En la evaluación de eventos adversos no-hematológicos, comparado con placebo, ruxolitinib mostró menor riesgo de dolor abdominal (2.6% versus 11%; RR 0.23, IC 95% 0.08 a 0.67), y mareos (0.64% versus 6.6%; RR 0.10, IC 95% 0.01 a 0.75). Otros eventos adversos como fatiga, artralgia, náuseas, diarrea, dolor de extremidades y pirexia, fueron similares entre ruxolitinib y placebo o mejor terapia disponible. Sólo COMFORT-I reportó vómitos, que mostró riesgo similar entre ruxolitinib y placebo. COMFORT-II reportó cefalea, que también fue similar entre ruxolitinib y mejor terapia disponible.

La anemia fue evaluada en ambos ensayos clínicos como evento adverso hematológico. Comparado con placebo, ruxolitinib mostró mayor riesgo estadísticamente significativo de anemia (RR 2.35, 95% CI 1.62 to 3.41). Adicionalmente, también mostró mayor riesgo de trombocitopenia (RR 9.74, 95% CI 2.32 to 40.96) y neutropenia (RR 3.57, 95% CI 1.02 to 12.55). Comparado con mejor terapia disponible, ruxolitinib no tuvo diferencia en el riesgo de anemia (RR 1.35, 95% CI 0.91 to 1.99) o trombocitopenia (RR 1.20; 95% CI 0.44 to 3.28). La tasa de neutropenia no fue reportada en el estudio.

Respecto a sobrevida global, ninguno de los dos estudios incluidos fue diseñado con poder estadístico para detectar una diferencia en este desenlace. COMFORT-I mostró superioridad significativa de ruxolitinib comparado con placebo a las 51 semanas de seguimiento, con un hazard ratio (HR) de 0.51, IC 95% 0.27 a 0.98; 309 participantes. No se reportó valor p, y el intervalo de confianza es bastante amplio y con un extremo muy cercano al 1. Esto significa que este resultado no es robusto y ser más bien resultado de un error tipo I que podría no replicarse en futuros estudios. Por su parte, COMFORT-II no encontró diferencia significativa en sobrevida global al comparar ruxolitinib con mejor terapia disponible a las 48 semanas de seguimiento (HR 0.70; IC

95% 0.20 a 2.47; 219 participantes; $p = 0.58$). En los análisis posteriores de sobrevida global, ninguno de los estudios logró encontrar superioridad significativa. Aunque ambos estudios permitieron el cruzamiento luego de completar el análisis primario, y COMFORT-I pasó a ser etiqueta abierta. Ambos estudios realizaron análisis exploratorios para corregir este evento. Sin embargo, no lograron encontrar diferencia significativa.

Esto coincide con la conclusión de la revisión Cochrane, la que especifica que la confianza en los resultados de los estudios COMFORT I y COMFORT II es bastante baja ya que ambos estudios tienen limitaciones en la manera en que fueron diseñados y ejecutados. Aún más, el limitado número de pacientes incluidos lleva a resultados muy imprecisos. Incluso, esta revisión Cochrane manifiesta que “adoptar ruxolitinib para tratar pacientes con mielofibrosis puede estar basado en expectativas artificialmente infladas”, siendo que este medicamento no ha probado ofrecer beneficio sobre los que ofrecen tratamientos estándar en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida.

La única guía de práctica clínica encontrada fue la del British Committee for Standards in Haematology (14), que fue una actualización de la guía del 2012 (13). En esta última versión incorporaron los dos ensayos clínicos descritos y discutidos en esta evaluación de tecnología. Esta guía recomienda el uso de ruxolitinib en mielofibrosis con esplenomegalia sintomática (grado de evidencia 1A) y con síntomas relacionados a mielofibrosis que afectan la calidad de vida (grado de evidencia 1B). Se debe considerar que, de los 14 autores de esta guía, 11, incluyendo el primer autor, declararon haber tenido una relación financiera o contractual con Novartis, el laboratorio fabricante de Ruxolitinib. Esto representa un potencial riesgo alto de sesgo relacionado con el interés comercial del fabricante (36). En particular, sus recomendaciones se sustentan en los ensayos COMFORT I y II, cuyos alcances y limitaciones han sido descritos en la presente evaluación.

La evaluación de tecnología de NICE recomienda ruxolitinib como opción para el tratamiento de esplenomegalia o síntomas relacionados a mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera, o mielofibrosis post-trombocitemia esencial, sólo en personas con enfermedad de riesgo intermedio-2 o riesgo alto, y si la compañía farmacéutica provee ruxolitinib con el descuento acordado confidencialmente en el régimen de acceso del paciente. NICE incluye en sus evaluaciones no sólo evaluación de efectividad clínica, sino también de costo-efectividad, identificando las limitaciones de la evidencia que logra solo apoyar con un alto grado de incertidumbre el uso de este medicamento en dicha condición clínica. De hecho, el descuento acordado por NICE con la compañía farmacéutica es confidencial, por lo que no es posible hacer una extrapolación de la decisión final realizada por NICE a un contexto como el peruano. De hecho, el riesgo de un sistema de salud de incurrir en una inversión ineficiente de sus recursos se reduce cuando el descuento es lo suficientemente

grande como para que logre que el gasto en un medicamento con alta incertidumbre respecto a su efectividad no signifique una carga que impacte en la sostenibilidad financiera del mismo sistema, especialmente si la tecnología finalmente resulta no ofrecer un beneficio para los pacientes.

Finalmente, los especialistas hematólogos entre los autores de la presente evaluación recomendaron incluir una mención acerca del estudio JUMP (Al-Ali HK et al., 2016) recientemente publicado en setiembre 2016, el cual no fue incluido entre los estudios a ser revisados en la presente evaluación por no tener una metodología comparativa contra placebo o contra una terapia estándar, que sea aleatorizada, con cegamiento, con lo que no podría proveer mejor calidad de evidencia que los ensayos clínicos COMFORT I o COMFORT II. De hecho, el estudio JUMP tiene un diseño de brazo único (ésto es, no comparativo), de etiqueta abierta, cuyo principal objetivo fue expandir la evidencia respecto a la seguridad de ruxolitinib y secundariamente valorar aspectos respecto a la eficacia del medicamento. El diseño no controlado de etiqueta abierta hace que el tipo de evidencia que genera este estudio tenga alto riesgo de sesgos, incluyendo sesgos de la industria, sesgos de selección, y sesgos de información, lo coloca al estudio JUMP por debajo de la calidad de los estudios COMFORT I y el COMFORT II, los cuales a su vez tienen las limitaciones señaladas previamente. Con ello, el estudio JUMP puede ser solo referencial en la medida que sus resultados de seguridad coinciden con lo encontrado en los ensayos clínicos COMFORT I y COMFORTII, pero no proporciona información mayor sobre la eficacia del medicamento a la que ya ha sido generada por dichos ensayos clínicos, con lo que no proporciona argumentos técnicos que rebatan lo evaluado en el presente dictamen preliminar acerca del COMFORT I y COMFORTII.

Hasta la actualidad, la evidencia disponible sobre ruxolitinib en mielofibrosis proviene de dos ensayos clínicos de fase III que muestra resultados con alto riesgo de sesgo y por lo tanto con algo grado de incertidumbre respecto al potencial beneficio frente a placebo que ofrecería este medicamento en lo referente a la calidad de vida, supervivencia global, síntomas constitucionales y tamaño del bazo. Además, cuando se le compara con otras terapias (agentes antineoplásicos, glucocorticoides, preparaciones anti-anemia, agentes inmunomoduladores, análogos de purina, análogos de pirimidina, análogos de mostaza de nitrógeno, antigonadotropinas, interferones), ruxolitinib no muestra diferencias estadísticamente robustas en parámetros clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. Además, este medicamento se asocia a mayor riesgo de anemia, trombocitopenia y neutropenia respecto al placebo, aunque no frente a otras terapias (no se reportó neutropenia frente a mejor terapia disponible).



VI. CONCLUSIONES

- La evidencia identificada en guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías y revisiones sistemáticas se basa en sólo dos ensayos controlados aleatorizados, COMFORT I Y COMFORT II. Respecto a la calidad de vida, ambos estudios utilizaron el EORTC QLQ-C30 para evaluar este desenlace. No se reportó análisis estadístico de esta escala en COMFORT-I. Para el caso del COMFORT-II, la revisión Cochrane encontró que hubo un pequeño beneficio de ruxolitinib sobre mejor terapia disponible con una muy débil asociación estadística que hace difícil su interpretación en el contexto de un alto riesgo de sesgo por la gran proporción de pérdidas en el seguimiento, y el hecho que fue un estudio de etiqueta abierta. Similares limitaciones se tienen respecto a los síntomas constitucionales.
- Respecto al efecto en el tamaño del bazo, aunque ruxolitinib estuvo asociado a una mayor probabilidad de reducción de al menos del 35% del volumen inicial frente a placebo o mejor terapia disponible, no se sustentó fehacientemente los criterios para utilizar este punto de corte, especialmente cuando en mielofibrosis, el criterio internacional de respuesta a tratamiento se define como una reducción del 50% o más en la longitud del bazo medida mediante palpación y no en volumen. Asimismo, cuando la disminución del tamaño del bazo fue evaluada como variable continua y comparado con placebo, a las 24 semanas de iniciado el tratamiento, los que recibieron ruxolitinib tuvieron una reducción promedio del volumen del bazo, pero estos resultados no pueden ser interpretados dado que no se reportó valor p, ni las medidas de dispersión estadísticas. Similares limitaciones se observan cuando se compara con mejor terapia disponible.
- Adicionalmente, COMFORT-I fue calificado como de alto riesgo de sesgo relacionado con la alta pérdida de datos en el seguimiento de los pacientes, que además fue desbalanceada entre los grupos de comparación.
- Respecto a sobrevida global, COMFORT-I mostró una pequeña superioridad de ruxolitinib comparado con placebo pero con una alta inestabilidad estadística debido al pequeño tamaño muestral. COMFORT-II no encontró diferencia significativa en sobrevida global al comparar ruxolitinib con mejor terapia disponible a las 48 semanas de seguimiento.
- Además, este medicamento se asocia a mayor riesgo de anemia, trombocitopenia y neutropenia respecto al placebo, aunque no frente a otras terapias (no se reportó neutropenia frente a mejor terapia disponible).
- Así, la evidencia disponible sobre ruxolitinib en mielofibrosis es de baja calidad y por lo tanto con algo grado de incertidumbre respecto al potencial beneficio



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 079-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE RUXOLITINIB EN PACIENTES CON MIELOFIBROSIS PRIMARIA
CON RESPUESTA INADECUADA A TERAPIA ESTÁNDAR INICIAL

frente a placebo que ofrecería este medicamento en lo referente a la calidad de vida, sobrevida global, síntomas constitucionales y tamaño del bazo. Además, cuando se le compara con otras terapias (agentes antineoplásicos, glucocorticoides, preparaciones anti-anemia, agentes inmunomoduladores, análogos de purina, análogos de pirimidina, análogos de mostaza de nitrógeno, antigonadotropinas, interferones), ruxolitinib no muestra diferencias estadísticamente robustas en parámetros clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación en Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis primaria con respuesta inadecuada a terapia estándar inicial.



VII. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria con respuesta inadecuada a terapia estándar inicial. La evidencia científica internacional considera agentes antineoplásicos, glucocorticoides, preparaciones anti-anemia, agentes inmunomoduladores, análogos de purina, análogos de pirimidina, análogos de mostaza de nitrógeno, antigonadotropinas, interferones como alternativas de tratamiento. El Petitorio Farmacológico de Essalud incluye medicamentos de los tipos mencionados. Asimismo, los médicos especialistas de la institución pueden reconocer otras alternativas existentes en el mercado peruano y enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.



Se recomienda actualizar este dictamen preliminar ante la publicación de nueva evidencia de calidad, proveniente de ensayos clínicos controlados, aleatorizados de fase III, sobre el efecto de ruxolitinib en desenlaces clínicos de alta relevancia desde la perspectiva del paciente, como son la sobrevida global, calidad de vida, o en desenlaces secundarios pero con relevancia clínica significativa, como es una reducción apreciable del tamaño del bazo que se correlacione de manera robusta con la calidad de vida.

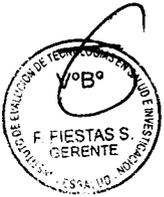


VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Wahab, O. I., & Levine, R. L. (2009). Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annual Review of Medicine*, 60, 233–45. <http://doi.org/10.1146/annurev.med.60.041707.160528>
2. Cervantes, F., & Pereira, A. (2011). Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. *Current Opinion in Oncology*, 23(6), 665–71. <http://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834bb83f>
3. Hoffman, R. (2013). *Hematology: basic principles and practice*. Saunders/Elsevier.
4. Tefferi, A. (2011). Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 86(12), 1017–26. <http://doi.org/10.1002/ajh.22210>
5. Barosi, G., Rosti, V., & Vannucchi, A. M. (2011). Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12(10), 1597–611. <http://doi.org/10.1517/14656566.2011.568939>
6. Hussein, K., Van Dyke, D. L., & Tefferi, A. (2009). Conventional cytogenetics in myelofibrosis: literature review and discussion. *European Journal of Haematology*, 82(5), 329–38. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01224.x>
7. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., ... Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937–51. <http://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
8. Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A., Passamonti, F., Reilly, J. T., Morra, E., ... Tefferi, A. (2009). New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*, 113(13), 2895–901. <http://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
9. Barosi, G. (2012). Emerging targeted therapies in myelofibrosis. *Expert Review of Hematology*, 5(3), 313–324. Journal Article, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1586/ehm.12.17>
10. Ostojic, A., Vrhovac, R., & Verstovsek, S. (2011). Ruxolitinib: a new JAK1/2 inhibitor that offers promising options for treatment of myelofibrosis. *Future Oncology (London, England)*, 7(9), 1035–43. <http://doi.org/10.2217/fon.11.81>



11. European Medicines Agency. (2016). Jakavi: European public assessment report. Retrieved October 5, 2016, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002464/WC500133225.pdf
12. U.S. Food and Drug Administration. (2011). Jakafi (ruxolitinib). Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202192s012lbl.pdf
13. Reilly, J. T., McMullin, M. F., Beer, P. A., Butt, N., Conneally, E., Duncombe, A., ... Harrison, C. N. (2012). Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *British Journal of Haematology*, 158(4), 453–471. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x>
14. Reilly, J. T., McMullin, M. F., Beer, P. A., Butt, N., Conneally, E., Duncombe, A. S., ... Harrison, C. N. (2014). Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. *British Journal of Haematology*, 167(3), 418–420. <http://doi.org/10.1111/bjh.12985>
15. Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., DiPersio, J. F., ... Kantarjian, H. M. (2012). A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 366(9), 799–807. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557>
16. Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., DiPersio, J. F., ... Kantarjian, H. M. (2013). Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*, 98(12), 1865–1871. *Journal Article, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't.* <http://doi.org/10.3324/haematol.2013.092155>
17. Cervantes, F., Vannucchi, A. M., Kiladjan, J.-J., Al-Ali, H. K., Sirulnik, A., Stalbovskaya, V., ... Gisslinger, H. (2013). Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*, 122(25), 4047. *JOUR.* <http://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888>
18. Harrison, C., Kiladjan, J.-J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Waltzman, R., Stalbovskaya, V., ... Barosi, G. (2012). JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 366(9), 787–798. *Clinical Trial, Phase III, Comparative Study, Journal Article, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't.* <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556>
19. Verstovsek, S., Kantarjian, H., Mesa, R. A., Pardanani, A. D., Cortes-Franco, J., Thomas, D. A., ... Tefferi, A. (2010). Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1



and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 363(12), 1117–27. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1002028>

20. Harrison, C., Mesa, R., Ross, D., Mead, A., Keohane, C., Gotlib, J., & Verstovsek, S. (2013). Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Review of Hematology*, 6(5), 511–523. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1586/17474086.2013.827413>
- 
21. Emanuel, R. M., Dueck, A. C., Geyer, H. L., Kiladjan, J.-J., Slot, S., Zweegman, S., ... Mesa, R. A. (2012). Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(33), 4098–103. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3863>
- 
22. Tefferi, A., Barosi, G., Mesa, R. A., Cervantes, F., Deeg, H. J., Reilly, J. T., ... IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). (2006). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood*, 108(5), 1497–503. <http://doi.org/10.1182/blood-2006-03-009746>
- 
23. NICE. (2016). Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. National Institute for Health and Clinical Excellence - Technology Appraisals. JOUR. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/resources/ruxolitinib-for-treating-diseaserelated-splenomegaly-or-symptoms-in-adults-with-myelofibrosis-82602853065925>
- 
24. Wade, R., Rose, M., Neilson, A. R., Stirk, L., Rodriguez-Lopez, R., Bowen, D., ... Woolacott, N. (2013). Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: a NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics*, 31(10), 841–852. Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't, Review. <http://doi.org/10.1007/s40273-013-0083-0>
25. Martí-Carvajal, A. J., Anand, V., & Solà, I. (2015). Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. In A. J. Martí-Carvajal (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010298.pub2>
26. Mesa, R. A., Gotlib, J., Gupta, V., Catalano, J. V, Deininger, M. W., Shields, A. L., ... Verstovsek, S. (2013). Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(10), 1285–1292. Clinical

Trial, Phase III, Journal Article, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't. <http://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4489>

27. Verstovsek, S., Mesa, R. A., Gotlib, J., Levy, R. S., Gupta, V., DiPersio, J. F., ... COMFORT-I investigators. (2015). Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*, 100(4), 479–88. JOUR. <http://doi.org/10.3324/haematol.2014.115840>
28. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Rind, D., ... Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(12), 1283–93. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>
29. Mesa, R. A., Schwager, S., Radia, D., Cheville, A., Hussein, K., Niblack, J., ... Tefferi, A. (2009). The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leukemia Research*, 33(9), 1199–203. <http://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.01.035>
30. Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjian, J.-J., Al-Ali, H.-K., Gisslinger, H., Knoops, L., ... Vannucchi, A. M. (2013). Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *British Journal of Haematology*, 162(2), 229–39. <http://doi.org/10.1111/bjh.12375>
31. Kvam, A. K., Fayers, P., & Wisloff, F. (2010). What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *European Journal of Haematology*, 84(4), 345–353. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01404.x>
32. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., & Pater, J. (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(1), 139–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
33. Harrison, C. N., Vannucchi, A. M., Kiladjian, J.-J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H., Knoops, L., ... Barbui, T. (2016). Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*, 30(8), 1701. JOUR. <http://doi.org/10.1038/leu.2016.148>
34. Altman, D. G., & Royston, P. (2006). The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 332(7549), 1080. <http://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1080>



35. Peacock, J. L., Sauzet, O., Ewings, S. M., & Kerry, S. M. (2012). Dichotomising continuous data while retaining statistical power using a distributional approach. *Statistics in Medicine*, 31(26), 3089–103. <http://doi.org/10.1002/sim.5354>
36. Lundh, A., Sismondo, S., Lexchin, J., Busuioc, O. A., & Bero, L. (2012). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, MR000033. <http://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub2>

