



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

decitabina
Leucemia mieloide acuta (LMA)
(I linea di terapia)

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 43
Aprile 2015

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*
Crugnola Monica - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Parma*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Fattori Pier Paolo - *Ematologia, IRST Meldola (FC)*
Finelli Carlo - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Modena, Policlinico.*
Martinelli Giovanni - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*
Rosti Gianantonio - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*
Zuffa Eliana - *Ematologia, Az. USL Ravenna*
Imovilli Annalisa - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova - Az. Osp. Reggio Emilia*

Segreteria Scientifica GReFO

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

.....
© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

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

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Decitabina, Leucemia mieloide acuta (LMA- I linea di terapia). *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, aprile 2015.*

Indice

Presentazione	pag. 4
Contesto clinico	pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 7
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 9
Bibliografia	pag. 10
Appendice 1. Metodologia	pag. 11
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di decitabina	pag. 12

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di decitabina, nella terapia della leucemia mieloide acuta, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci oncologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Quesito clinico

Nei pazienti adulti di età uguale o superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) "de novo" o secondaria* e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard è raccomandabile l'utilizzo di **decitabina**?

* in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Indicazione registrata EMA/AIFA

Dacogen® è indicato per il trattamento di pazienti adulti di età uguale o superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) "de novo" o secondaria in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard.

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico

Nei pazienti adulti di età uguale o superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) "de novo" o secondaria* e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard è raccomandabile l'utilizzo di **decitabina**?

* in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Raccomandazione non definitiva

Panel diviso

Il Panel è risultato diviso nell'espressione della raccomandazione **fra positiva debole e negativa debole**, in particolare 6 membri hanno votato una raccomandazione positiva debole, 5 la negativa debole e 1 la negativa forte. Il Panel concorda che il tasso atteso di utilizzo della decitabina sia intorno al 10-20% dei pazienti con leucemia mieloide acuta, di età \geq 65 anni e con buon Performance Status.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Evidenze disponibili (Kantarjan et al. JCO 2012)

L'unico studio di fase III disponibile nel trattamento della leucemia mieloide acuta è un RCT, in aperto, multicentrico che ha confrontato la decitabina, 20 mg/m² somministrata e.v. per 5 gg ogni 4 settimane, verso un trattamento a scelta del paziente e clinico, in pazienti di età superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (>20% blasti), con un rischio citogenetico intermedio-basso (63%), con PS prevalentemente 0-1 (75.7%). Il trattamento di scelta poteva essere terapia di supporto o citarabina 20 mg/m² somministrata s.c. per 10 gg ogni 4 settimane. Il trattamento durava fino a progressione di malattia, morte, tossicità inaccettabile o mancanza di beneficio clinico. L'esito principale era la overall survival, esiti secondari erano i tassi di remissione completa. Sono stati randomizzati 485 pazienti stratificati per età, rischio citogenetico e PS status.

L'analisi della sopravvivenza ottenuta al raggiungimento degli eventi stabiliti (2009) ha mostrato un trend favorevole per la decitabina ma non statisticamente significativo; la seconda analisi "matura", ottenuta al raggiungimento di 446 morti (2010) ha mostrato un aumento della sopravvivenza globale nei pazienti in trattamento con decitabina rispetto alla terapia di scelta, i valori di sopravvivenza sono stati di 7,7 mesi per la decitabina e di 5 mesi per il gruppo di confronto, delta di 2.7 mesi (HR: 0.82; CI95%: 0.68-0.69). L'analisi della sopravvivenza per sottogruppi ha mostrato un maggior vantaggio a favore della decitabina per i pazienti di età maggiore di 70 anni, con diagnosi di LMA de novo, con rischio citogenetico intermedio, con PS 2. Il tasso di remissioni completa+ il tasso di remissione senza recupero delle piastrine è stato a favore del gruppo trattato con decitabina, 17.8% vs 7.8% (OR: 2.5; CI95%: 1.40-4.78) rispettivamente per gruppo decitabina e gruppo di controllo. Per quanto riguarda gli eventi avversi, i più comuni di grado 3-4 sono stati trombocitopenia (40% decitabina, 35% citarabina, terapia di supporto:14%) e anemia (34% decitabina, 27% citarabina, terapia di supporto:14%). Altri eventi avversi sono stati: neutropenia febbrile (24% decitabina, 16% citarabina, terapia di supporto:0%); polmoniti (20% decitabina, 16% citarabina, terapia di supporto:10%) e progressione di malattia (11% decitabina, 14% citarabina, terapia di supporto:7%) l'analisi di sicurezza al 2010 mostra dati simili.

Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda nel definire un tasso di utilizzo atteso di decitabina **non superiore al 10-20%** dei pazienti con leucemia mieloide acuta, di età \geq 65 anni e con buon Performance Status.

Contesto clinico

La leucemia mieloide acuta (LMA) consiste in un gruppo di neoplasie ematopoietiche, relativamente, ben definite che coinvolge cellule progenitrici deputate allo sviluppo cellulare della linea mieloide. La malattia è caratterizzata da una proliferazione clonale dei precursori mieloidi con una ridotta capacità di differenziazione in elementi cellulari più maturi. Questi (mielo) blasti si accumulano nel midollo osseo, sangue periferico, e di altri organi come il sistema nervoso centrale, i linfonodi, il fegato e la pelle. Gli effetti di una crescita incontrollata ed esagerata e l'accumulo di blasti che non riescono a funzionare come cellule ematiche normali, la risultante riduzione di cellule normali del midollo, sono anemia, trombocitopenia e neutropenia. La presentazione clinica di LMA è direttamente correlata alla emopoiesi inefficace; pazienti in genere presentano segni e sintomi di affaticamento, emorragia, così come le infezioni e febbre (Löwenberg 1999). La LMA non trattata è una malattia rapidamente progressiva e fatale che richiede immediata attenzione (Gilliland 2008).

La LMA è attualmente classificata secondo il sistema di classificazione WHO (Vardiman 2002), che correla in modo affidabile con l'esito della malattia.

Secondo recenti linee guida della European Leukemia Net (Dohner 2010), il British Committee for Standards in Haematology (Milligan 2006), e le linee guida US del NCCN (2011), la gestione dei pazienti anziani con leucemia mieloide acuta è guidata da performance status, analisi citogenetica e presenza di comorbidità (cardiovascolari, cerebrovascolari, polmonari, epatiche o disfunzione renale) che limitano la capacità del paziente di tollerare citotossicità della chemioterapia di induzione (in combinazione).

La terapia standard per i pazienti con leucemia mieloide acuta, con l'obiettivo di raggiungere una risposta completa e migliorare la sopravvivenza, è la **chemioterapia di induzione in combinazione**.

Attualmente, **citarabina** a basso dosaggio (ARA-C) è stato considerata lo standard attivo di cura per i pazienti anziani con leucemia mieloide acuta nell'UE e negli Stati Uniti. La terapia palliativa con idrossiurea (HU) o 6-Mercaptopurina con terapia di supporto può essere somministrata per il controllo della conta cellulare dei globuli bianchi.

L'azacitidina (Vidaza) è stato approvata solo per l'uso in mielodisplasia ad alto rischio (MDS), inclusi i pazienti con il 20% e il 30% di blasti nel midollo osseo, con displasia multilineare che rientrano nella classificazione WHO AML. Tuttavia, questo rappresenta un piccolo sottogruppo di pazienti anziani con leucemia mieloide acuta.

L'istamina dicloridrato (Ceplene) in combinazione con interleuchina-2 è indicata solo come terapia di mantenimento per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta in prima remissione.

La **Decitabina** è un analogo nucleosidico della citosina che inibisce la DNA metiltransferasi e destinato al trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA). In particolare, la decitabina produce effetti antitumorali attraverso un azione specifica sulle DNA metiltransferasi (DNMTs) che mantengono il silenziamento epigenetico di geni oncosoppressori. La decitabina viene specificamente incorporata nel DNA portando successivamente alla formazione di un complesso covalente tra DNMTs e sostituito del DNA con decitabina. Questo esaurisce l'attività DNMT nelle cellule, portando a ipometilazione del DNA nelle regioni del gene promotore. Ciò si traduce in una ri-espressione di geni silenziati in grado di inibire la proliferazione cellulare, indurre la differenziazione o indurre l'apoptosi.

Il farmaco è approvato negli Stati Uniti dal maggio 2006 per il trattamento della sindrome mielodisplastica. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata presentata all'EMA nel 2005, ma in seguito ritirata. Nel 2012 il farmaco ha ottenuto la registrazione EMA.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito clinico

Nei pazienti adulti di età uguale o superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) "de novo" o secondaria* e che non siano candidabili alla chemioterapia di induzione standard è raccomandabile l'utilizzo di **decitabina**?

* in base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: decitabina

Di seguito si riporta la descrizione dello studio registrativo della decitabina nel trattamento della Leucemia mieloide acuta.

Evidenze disponibili (Kantarjan et al. JCO 2012)

L'unico studio di fase III disponibile nel trattamento della leucemia mieloide acuta è un RCT, in aperto, multicentrico che ha confrontato la decitabina, 20 mg/m² somministrata e.v. per 5 gg ogni 4 settimane, verso un trattamento a scelta del paziente e clinico, in pazienti di età superiore ai 65 anni con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (>20% blasti), con un rischio citogenetico intermedio-basso (63%), con PS prevalentemente 0-1 (75.7%). Il trattamento di scelta poteva essere terapia di supporto o citarabina 20 mg/m² somministrata s.c. per 10 gg ogni 4 settimane. Il trattamento durava fino a progressione di malattia, morte, tossicità inaccettabile o mancanza di beneficio clinico. L'esito principale era la overall survival, esiti secondari erano i tassi di remissione completa. Sono stati randomizzati 485 pazienti stratificati per età, rischio citogenetico e PS status.

L'analisi della sopravvivenza ottenuta al raggiungimento degli eventi stabiliti (2009) ha mostrato un trend favorevole per la decitabina ma non statisticamente significativo; la seconda analisi "matura", ottenuta al raggiungimento di 446 morti (2010) ha mostrato un aumento della sopravvivenza globale nei pazienti in trattamento con decitabina rispetto alla terapia di scelta, i valori di sopravvivenza sono stati di 7,7 mesi per la decitabina e di 5 mesi per il gruppo di confronto, delta di 2.7 mesi (HR: 0.82; CI95%: 0.68-0.69). L'analisi della sopravvivenza per sottogruppi ha mostrato un maggior vantaggio a favore della decitabina per i pazienti di età maggiore di 70 anni, con diagnosi di LMA de novo, con rischio citogenetico intermedio, con PS 2. Il tasso di remissioni completa+ il tasso di remissione senza recupero delle piastrine è stato a favore del gruppo trattato con decitabina, 17.8% vs 7.8% (OR: 2.5; CI95%: 1.40-4.78) rispettivamente per gruppo decitabina e gruppo di controllo. Per quanto riguarda gli eventi avversi, i più comuni di grado 3-4 sono stati trombocitopenia (40% decitabina, 35% citarabina, terapia di supporto:14%) e anemia (34% decitabina, 27% citarabina, terapia di supporto:14%). Altri eventi avversi sono stati: neutropenia febbrile (24% decitabina, 16% citarabina, terapia di supporto:0%); polmoniti (20% decitabina, 16% citarabina, terapia di supporto:10%) e progressione di malattia (11% decitabina, 14% citarabina, terapia di supporto:7%) l'analisi di sicurezza al 2010 mostra dati simili.

Referenza	Intervento	controllo	Esito principale	Esiti secondari
Kantarjan et al. JCO 2012	decitabina, 20 mg/m ² e.v. per 5 gg ogni 4 sett	terapia di supporto o citarabina 20 mg/m ² s.c. per 10 gg ogni 4 sett.	overall survival	tassi di remissione completa

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

Validità interna:

Non è chiaro come siano stati selezionati i pazienti dello studio, che sono stati considerati non eleggibili per una chemioterapia di induzione ma sono stati inclusi solo per età, PS e

Coerenza tra studi: Un solo studio di fase III

Trasferibilità nella pratica clinica:

- il comparator utilizzato è un misto di trattamenti che costituiscono diversi sottogruppi a rischio di un potenziale confondimento.

- Non c'è un confronto con azacitadina, anche se l'indicazione registrata di quest'ultima ne prevede l'utilizzo in pazienti con LMA e con una percentuale di blasti del 20-30% (l'indicazione di decitabina è sovrapponibile a quella di azacitadina solo per una parte di pazienti, visto che decitabina è stata studiata su pazienti selezionati per età e non per % di blasti). Non ci sono confronti con altri trattamenti standard (chemioterapia di induzione) per i quali l'età > 65 anni non è considerata da tutti un criterio di esclusione al trattamento con chemioterapia (unfit)

Stime imprecise: niente da rilevare

Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

Conclusione sulla qualità delle evidenze:

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze è stata giudicata dal Panel **BASSA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (12 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo in prima linea di decitabina.

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da 11 votanti su 12 presenti del panel INCERTO.

Panel diviso

La raccomandazione non è stata definita. Il panel è risultato diviso fra raccomandazione negativa e positiva debole. In particolare 5 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 6 di "positiva debole" e 1 di "negativa forte".

Raccomandazione non definita

**Panel
diviso**

Il Panel è risultato diviso nell'espressione della raccomandazione **fra positiva debole e negativa debole**, in particolare 6 membri hanno votato una raccomandazione positiva debole, 5 la negativa debole e 1 la negativa forte. Il Panel concorda che il tasso atteso di utilizzo della decitabina sia intorno al 10-20% dei pazienti con leucemia mieloide acuta, di età ≥ 65 anni e con buon Performance Status.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Indicatore di monitoraggio

Il Panel concorda che il tasso atteso di utilizzo della decitabina sia intorno al 10-20% dei pazienti con leucemia mieloide acuta, di età ≥ 65 anni e con buon Performance Status.

Bibliografia

- EMA. Assessment report for decitabine (Dacogen®). Luglio 2012
- Dohner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*; 2010 Jan 21;115(3):453-74.
- NICE technology appraisal guidance 270. Decitabine for the treatment of acute myeloid leukaemia (terminated appraisal). Dicembre 2012
- NCCN— Clinical practice guidelines in oncology.. Acute Myeloid Leukemia. Versione I. 2015
- Kantarjan HM et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30:2670-2677.

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

Valutazione benefici/rischi:

- ☺ favorevole
☹ incerto
☹ sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

RR: Response Rate

PSA: Prostate Specific Antigene

PSA RR: Response Rate relativo al PSA

Appendice 1. Metodologia

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

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

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

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

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

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

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

Appendice 2.

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

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

Esiti di beneficio	Media	Importanza
Qualità della vita	8	essenziale
Durata della risposta ematologica	8	essenziale
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	essenziale
Proporzione di pazienti indipendenti da trasfusioni	8	essenziale
Risposta ematologica completa	6	importante
Risposta ematologica parziale	6	importante
Risposta ematologica – malattia stabile	5	importante
Esiti di tossicità generale e specifica	Media	Importanza
Polmoniti	7	essenziale
Tossicità di grado III o IV	7	essenziale
Mortalità correlabile al trattamento	7	essenziale
Neutropenia di grado III-IV	7	essenziale
Interruzione del trattamento per EA	6	importante
Anemia di grado III-IV	6	importante
Trombocitopenia di grado III-IV	6	importante