

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Analiza kliniczna



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE] - HealthQuest
Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE]; wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]; wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]; koncepcja raportu, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]; koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, Megadex
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 35, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
tel. 22 375 4 888, fax 22 375 4 700

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	12
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	18
2 CEL ANALIZY	19
3 METODYKA	20
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	20
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	21
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	22
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	23
3.5 Metody syntezy danych.....	24
4 WYNIKI	25
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	25
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	29
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	31
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	35
4.2.3 Opis populacji.....	37
4.2.4 Opis punktów końcowych.....	40
4.2.5 Wyniki faz randomizowanych badań COMFORT.....	45
4.2.5.1 Ocena skuteczności.....	45
4.2.5.1.1 Zmniejszenie objętości śledziony	45
4.2.5.1.2 Nasilenie objawów klinicznych (TSS MFSAF v2.0).....	48
4.2.5.1.3 Czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	48
4.2.5.1.4 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	49
4.2.5.1.5 Przeżycie bez progresji choroby	49
4.2.5.1.6 Przeżycie wolne od białaczki.....	49
4.2.5.1.7 Przeżycie całkowite.....	50

4.2.5.1.8	Niezależność od przetoczeń krwi	51
4.2.5.1.9	Jakość życia	52
4.2.5.1.9.1	EORTC QLQ-C30	52
4.2.5.1.9.2	FACT-Lym	54
4.2.5.1.9.3	Skala nasilenia zmęczenia PROMIS	55
4.2.5.1.9.4	Skala PGIC	56
4.2.5.2	Ocena bezpieczeństwa	56
4.2.5.2.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	56
4.2.5.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane	57
4.2.5.2.3	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	59
4.2.5.2.4	Zaburzenia układu pokarmowego	62
4.2.5.2.5	Zaburzenia układu nerwowego	65
4.2.5.2.6	Zaburzenia układu oddechowego	67
4.2.5.2.7	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	69
4.2.5.2.8	Zaburzenia ogólne	71
4.2.6	Wyniki obserwacji długoterminowych z badań COMFORT	74
4.2.6.1	Ocena skuteczności	75
4.2.6.1.1	Zmniejszenie objętości śledziony	75
4.2.6.1.2	Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	77
4.2.6.1.3	Przeżycie całkowite	78
4.2.6.1.3.1	Analiza zbiorcza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów w badaniach COMFORT	81
4.2.6.1.4	Jakość życia	83
4.2.6.2	Ocena bezpieczeństwa	85
4.2.6.2.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	85
4.2.6.2.2	Hematologiczne zdarzenia niepożądane	85
4.2.6.2.3	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	88
4.2.6.2.4	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu	91
4.2.6.2.5	Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem	92
5	OGRANICZENIA ANALIZY	93
6	DYSKUSJA	95
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	95
6.1.1	Charakterystyka zakwalifikowanych badań pierwotnych	95

6.1.2	Wyniki zakwalifikowanych badań (fazy randomizowane + fazy przedłużone)	96
6.1.2.1	Ruksolitynib vs placebo (badanie COMFORT-I, N=309)	96
6.1.2.2	Ruksolitynib vs najlepsza dostępna terapia (BAT) (badanie COMFORT-II; N= 219)	99
6.1.2.3	Analiza zbiorcza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów w badaniach COMFORT	101
6.1.3	Wyniki przeglądu badań wtórnych	104
6.2	Ocena wyboru punktów końcowych w badaniach COMFORT	104
6.3	Porównanie polskiej praktyki klinicznej z lekami stosowanymi w ramieniu BAT badania COMFORT-II	106
6.4	Wyniki innych analiz i dodatkowe odnalezione dane	110
6.4.1	Niekontrolowane badania kliniczne	110
6.4.1.1	Wyniki długoterminowego badania niekontrolowanego Verstovsek 2010	123
6.4.2	Skuteczność praktyczna	128
6.4.2.1	Stany Zjednoczone	128
6.4.2.2	Badanie JUMP	129
6.4.3	Wpływ leczenia ruksolitynibem na parametry hematologiczne	132
6.4.4	Wpływ leczenia ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego	134
6.4.5	Informacje z EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa ruksolitynibu	138
7	WNIOSKI	139
8	ANEKS	140
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 20.10.2015	140
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w bazie EMBASE na dzień 20.10.2015	141
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w bazie Cochrane na dzień 20.10.2015	142
8.4	Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących ruksolitynibu	142
8.5	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	143
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych ruksolitynibu	144
8.7	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	145

8.8	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	146
8.9	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel) 147	
8.10	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS, ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>) oraz wersja zmodyfikowana - Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (DIPSS, ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>).....	151
8.11	System prognostyczny opracowany przez Dupriez	152
8.12	Skala sprawności WHO/Zubroda/ECOG	153
8.13	Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> i <i>European LeukemiaNet</i> (IWG-MRT i ELN).....	154
8.14	Kwestionariusz MFSAF v2.0.....	158
8.15	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	159
8.16	Kwestionariusz FACT-Lym	161
8.17	Skala nasilenia zmęczenia PROMIS (PROMIS Fatigue Scale).....	164
8.18	Skala PGIC (<i>Patient's Global Impression of Change</i>).....	165
8.19	Schemat sposobu korekty efektu crossover w badaniach COMFORT metodą RPSFT (suplement do Vannucchi 2015).....	166
8.20	Wykresy metaanaliz badań niekontrolowanych.....	167
8.21	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	182
SPIS TABEL.....		184
SPIS RYCIN		187
PIŚMIENNICTWO.....		191

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
BID	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COMFORT-I	akronim badania ruksolitynibu (ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment I</i>)
COMFORT-II	akronim badania ruksolitynibu (ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i>)
CT	tomografia komputerowa (CT - ang. <i>computed tomography</i>)
DIPSS-Plus	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny - Plus (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System - Plus</i>)
ECOG	skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
FACT-G	kwestionariusz podstawowy kwestionariusza FACT-Lym
FACT-Lym	Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Chłoniak (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)

IPSS	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWG-MRT	międzynarodowa grupa robocza ds. badań i leczenia mielofibrozy (ang. <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>)
JAK	kinaza Janusowa (ang. <i>Janus kinase</i>)
LFS	przeżycie wolne od białaczki (ang. <i>leukemia-free survival</i>)
LymS	podskala chorobowo specyficzna kwestionariusza FACT-Lym, dotycząca chłoniaka (LymS - ang. <i>Lymphoma Subscale</i>)
m.	mediana
MFSAF v 2.0	kwestionariusz oceny nasilenia objawów mielofibrozy wersja 2.0 (ang. <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)
MID	minimalna istotna różnica (ang. <i>minimally important difference</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (MRI - ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
OS	przeżycie całkowite (OS - ang. <i>overall survival</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGIC	skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (ang. <i>Patient's Global Impression of Change</i>)
PP	wg. protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
PRO	ocena wyników leczenia przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcome</i>)
PROMIS FS	skala nasilenia zmęczenia PROMIS (ang. <i>Patient-Reported Outcomes Measurement System Fatigue Scale</i>)

QD	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
śr.	średnia
TOI	suma punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania oraz podskali LymS kwestionariusza FACT-Lym (ang. <i>Trial Outcome Index</i>)
TSS	wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (ang. <i>Total Symptom Score</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Mielofibroza (wtóknienie szpiku) należy do grupy heterogenicznych nowotworów mieloproliferacyjnych. W przebiegu mielofibrozy dochodzi do pobudzenia fibroblastów szpiku skutkującego jego zwłóknieniem. Mielofibroza może mieć postać pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Jedyną metodą skutecznej terapii mielofibrozy jest transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych, ale przeznaczona jest dla bardzo wąskiej grupy pacjentów i wiąże się z wysoką śmiertelnością. Przeżycie 5-letnie po przeszczepie szpiku poprzedzonym kondycjonowaniem o zredukowanej dawce szacowane jest na 45% przy podobnym ryzyku zgonu z powodu zabiegu lub nawrotu choroby. Z kolei, terapia lekowa, z uwagi na brak skutecznego leczenia modyfikującego przebieg choroby, rozważana jest dopiero w przypadku obecności objawowej niedokrwistości i/lub splenomegalii. Szerokie spektrum ciężkich i wyniszczających objawów mielofibrozy wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów. Główną przyczyną zgonu chorych na mielofibrozę jest transformacja choroby do ostrej białaczki, która występuje u około 20% chorych po około 10 latach trwania choroby.

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT. Deregulacja szlaku JAK-STAT jest związana z występowaniem kilku nowotworów złośliwych oraz ze zwiększoną proliferacją i przeżyciem komórek nowotworowych. Ruksolitynib wskazany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu splenomegalii lub jej symptomów u chorych z pierwotnym wtóknieniem szpiku, wtóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub wtóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii ruksolitynibem (Jakavi®) w leczeniu pierwotnego wtóknienia szpiku oraz wtórnego wtóknienia szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS w porównaniu z placebo oraz najlepszą dostępną terapią (BAT - ang. *best available therapy*), definiowaną jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów.

Metody

W dniu 20.10.2015 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (Jakavi®) w terapii mielofibrozy pierwotnej i mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa odnalezionych artykułów oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne ruksolitynibu (Jakavi®). W badaniu COMFORT-I porównano ruksolitynib z placebo natomiast w badaniu COMFORT-II z najlepszą dostępną terapią (BAT), którą stanowiły komercyjnie dostępne leki stosowane w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów lub brak terapii. Terapia była dobierana przez badaczy indywidualnie dla każdego pacjenta. U pacjentów otrzymujących BAT najczęściej stosowane były leki przeciwnowotworowe: hydroksymocznik (47%) oraz glikokortykosteroidy (16%). Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnej terapii stanowili 33%.

Badania zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowały się dobrą oceną w skali Jadad (5 i 3 punkty odpowiednio dla badania COMFORT-I i COMFORT-II). Obniżona punktacja wynikała z braku zaślepienia próby w badaniu COMFORT-II.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

(1 RCT; N=309 – badanie przeprowadzone w USA, Kanadzie i Australii)

Zebrane dowody wskazują na przewagę ruksolitynibu w porównaniu z placebo pod względem większego prawdopodobieństwa wystąpienia:

- zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. terapii (RR=64,6; 95%CI: 9,1; 459,6; pierwszorzędowy punkt końcowy),
- zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$, mierzonego za pomocą chorobowo specyficznego kwestionariusza MFSAF v 2.0 w 24 tyg. terapii (RR=8,66; 95%CI: 4,35; 17,25; drugorzędowy punkt końcowy).

Odpowiedź śledziony na leczenie ruksolitynibem była długotrwała - prawdopodobieństwo utrzymania $\geq 35\%$ redukcji objętości śledziony przez ponad 132 tyg. wyniosło 53%.

W trakcie randomizowanej fazy badania (po 32 tyg. obserwacji) przeżycie całkowite nie różniło się znamienne między grupami. Po 3-letnim okresie obserwacji (mediana 149 tyg.), wykazano tendencję ruksolitynibu do zwiększania przeżycia całkowitego w po-

równaniu z brakiem leczenia aktywnego (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03; p=0,067). Ponieważ pacjentom z grupy placebo, umożliwiono przejście na terapię ruksolitynibem (mediana czasu do przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy ruksolitynibu wyniosła 41 tygodni), wyniki powyższej analizy OS ograniczają interpretację rzeczywistego wpływu terapii ruksolitynibem na przeżycie pacjentów. Ze względu na powyższe autorzy badania COMFORT-I przeprowadzili dodatkową analizę przeżycia dla 3-letniego okresu obserwacji, której celem było wyeliminowanie błędu spowodowanego crossover. Analiza danych z wykorzystaniem metody RPSFT wykazała przewagę ruksolitynibu nad placebo pod względem poprawy całkowitego przeżycia (HR=0,36; 95%CI: 0,20; 1,04).

Analiza wyników eksploracyjnych punktów końcowych, wykazała poprawę jakości życia w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem. Znamienne (p<0,001) przewagę ruksolitynibu nad placebo stwierdzono we wszystkich domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 poza funkcjonowaniem kognitywnym (p=0,06). Stwierdzono również znamienne przewagę ruksolitynibu pod względem zmniejszenia uczucia zmęczenia (PROMIS Fatigue Scale). Pacjenci leczeni ruksolitynibem znacząco częściej udzielali odpowiedzi wskazujących na poprawę stanu ogólnego (skala PGIC), niż pogorszenia, w porównaniu z grupą otrzymujących placebo (p<0,0001). Poprawa jakości życia pacjentów leczonych ruksolitynibem była długotrwała na co wskazują wyniki z 3-letniego okresu obserwacji.

Pod względem bezpieczeństwa terapia ruksolitynibem w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wiązała się ze znamienne większym ryzykiem wystąpienia:

- hematologicznych zdarzeń niepożądanych: anemii (ogółem: RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; 3. i 4. stopnia: RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41), neutropenii, (ogółem: RR=4,71; 95%CI: 2,01; 11,02; 3. i 4. stopnia: RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55), trombocytopenii (ogółem: RR=2,29; 95%CI: 1,76; 2,97; 3 i 4. stopnia: RR=9,74; 95%CI: 2,32; 40,96),
- niehematologicznych zdarzeń niepożądanych: bólu głowy (RR=2,80; 95%CI: 1,29; 6,07), zawrotów głowy (RR=2,24; 95%CI: 1,10; 4,55) oraz wybroczyn (RR=2,02; 95%CI: 1,11; 3,67).

Leczenie ruksolitynibem wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha (ogółem: RR=0,25; 95%CI: 0,15; 0,42; 3. i 4. stopnia: RR=0,23; 95%CI: 0,08; 0,67).

Cytopenie, będące najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu COMFORT-I, są spodziewaną konsekwencją mechanizmu działania ruksolitynibu i nie stanowiły zaskoczenia dla badaczy. W konsekwencji tego, cytopenie występujące podczas terapii ruksolitynibem były skutecznie kontrolowane i rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia.

**Ruksolitynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT)
(1 RCT; N=219 – badanie przeprowadzone w 9 krajach Europy Zachodniej)**

Zebrane dowody wskazują na przewagę ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ zarówno w 24 tyg. terapii (RR=45,8; 95%CI: 2,9; 733,2; drugorzędowy punkt końcowy) jak i w 48 tyg. terapii (RR=40,8; 95%CI: 2,54; 653,8; pierwszorzędowy punkt końcowy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi śledziony na leczenie podczas terapii ruksolitynibem wyniosła 12,3 tyg. Prawdopodobieństwo utrzymania $\geq 35\%$ redukcji objętości śledziony do 144. tyg. terapii wyniosło 50%. W grupie leczonych BAT u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 12 tyg. obserwacji, które nie zostało utrzymane do 24 tyg. terapii.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz mediana przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w horyzoncie czasowym badania COMFORT-II w żadnej z grup. Przeżycie wolne od progresji choroby po 48 tyg. terapii nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą ruksolitynib a BAT (HR=0,81; 95%CI: 0,47; 1,39).

W badaniu COMFORT-II podczas fazy randomizowanej badania nie stwierdzono znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu między grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych BAT zarówno w 48 tyg. obserwacji (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49) jak i analizując rozszerzony okres obserwacji o medianie 61,1 tyg. (HR=1,01; 95%CI: 0,32; 3,24). Jednakże, dla 3-letniego okresu obserwacji (mediana 151 tyg.) przeżycie całkowite w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT było znamienne większe (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85). Prawdopodobieństwo dożycia 144. tyg. terapii, oszacowane metodą Kaplana-Meier'a, wyniosło 81% w grupie ruksolitynibu i 61% w grupie BAT. Ponieważ pacjentom z grupy BAT, umożliwiono przejście na terapię ruksolitynibem (mediana czasu do przejścia pacjentów z grupy BAT do grupy ruksolitynibu wyniosła 75 tygodni), wyniki powyższej analizy OS ograniczają interpretację rzeczywistego wpływu terapii ruksolitynibem na przeżycie pacjentów.

Analiza wyników eksploracyjnych punktów końcowych, wykazała poprawę jakości życia w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem. W porównaniu z pacjentami leczonymi BAT wykazano przewagę ruksolitynibu w dwóch domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia i funkcjonowanie w rolach oraz skalach objawowych (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu). Terapia ruksolitynibem wiązała się również z poprawą, a terapia BAT z pogorszeniem, jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-Lym.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia trombocytonii (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie występowania pozostałych hematologicznych i nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w tym m.in.: przegląd przygotowany dla CADTH *pan-Canadian Oncology Drug Review Committee* oraz przegląd *Cochrane Collaboration*.

We wszystkich badaniach wtórnych skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: COMFORT-I i COMFORT-II, w których porównano ruksolitynib z odpowiednio placebo i BAT. Wyniki obu badań zostały przedstawione w niniejszej analizie klinicznej. Stąd wyniki odnalezionych badań wtórnych co do skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z placebo oraz BAT są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej. Należy jednak nadmienić, że w przeglądzie systematycznym przygotowanym przez *Cochrane Collaboration* wykazano pewną wątpliwość co do przekonania o słuszności uzyskanych wyników badań. Wykazano pewne ograniczenia badań COMFORT zarówno w zakresie projektowania jak i ich przeprowadzenia. Ponadto stwierdzono, że względu na ograniczoną liczbę pacjentów zakwalifikowanych do badań uzyskane wyniki są niejednoznaczne.

Wnioski

Ruksolitynib stanowi ważną alternatywę w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych związanych z mielofibrozą w porównaniu z dotychczas dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Ruksolitynib jest pierwszym lekiem, który umożliwia uzyskanie znaczącej, długotrwałej korzyści klinicznej pod względem redukcji splenomegalii, objawów ogólnych oraz poprawy jakości życia.

Wyniki badań pierwotnych wskazują, że terapia ruksolitynibem wydłuża przeżycie pacjentów z mielofibrozą w porównaniu z brakiem leczenia oraz konwencjonalnymi opcjami terapeutycznymi. Spośród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych wyłącznie allogeniczny przeszczep szpiku kostnego umożliwia całkowite wyleczenie. Jednak ze względu na toksyczność i ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, zalecany jest wyłącznie w wąskiej grupie pacjentów tj. młodych, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i agresywny przebieg choroby. Ruksolitynib daje szansę na poprawę jakości życia i kontrolę choroby przede wszystkim u pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku, przy znacząco mniejszych działaniach niepożądanych. Leczenie ruksolitynibem jest dobrze tolerowane pod względem hematologicznych zdarzeń niepożądanych. Wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano wystąpienie anemii, trombocytopenii i neutropenii. Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ruksolitynibu były odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub wstrzymaniu podawania ruksolitynibu lub też, w uzasadnionych przypadkach, po transfuzji krwi, a także były zdarzeniami spodziewanymi i występowały głównie we wczesnej fazie leczenia (w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii), a w dalszym okresie ulegały znacznemu zmniejszeniu.

SŁOWA KLUCZOWE

Jakavi®, ruksolitynib, mielofibroza pierwotna, mielofibroza wtórna

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii ruksolitynibem (Jakavi®) w leczeniu pierwotnego wtórnienia szpiku oraz wtórnego wtórnienia szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

Komparatorami w analizie klinicznej będą placebo oraz najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*, BAT).

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Pacjenci	Dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego (PSS).
Interwencja	Ruksolitynib
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • najlepsza dostępna terapia (BAT) definiowana jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów.
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • ocena objawów choroby przez pacjenta, • przeżycie bez progresji choroby, • przeżycie bez białaczki, • przeżycie całkowite, • ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń nieplanowanych.</p>

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych ruksolitynibu w terapii mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących ruksolitynibu w terapii mielofibrozy:

- MEDLINE (PubMed): 1966 - 20.10.2015,
- EMBASE (Embase.com): 1980 - 20.10.2015,
- Cochrane Library: do 20.10.2015.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - o SMC (*Scottish Medicines Consortium*)
 - o *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - o HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
 - o Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>, WHO International Clinical Trials Registry Platform: <http://apps.who.int/trialsearch>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria, wymienione w tabeli poniżej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerniaki prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego (PSS);	-
Interwencja	ruksolitynib stosowany zgodnie z ChPL;	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo, • najlepsza dostępna terapia (BAT) definiowana jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów; 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • ocena objawów choroby przez pacjenta, • przeżycie bez progresji choroby, • przeżycie bez białaczki, • przeżycie całkowite, • ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>donesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;</p>
Typ badań	<p>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji oraz badania niekontrolowane, • badania obserwacyjne, • opisy przypadków, • artykuły przeglądowe i poglądowe;
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • wyniki faz przedłużonych badań randomizowanych opublikowane w formie pełnotekstowej, • randomizowane, nieopublikowane badania kliniczne, których wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych; 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), • badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, • raporty badań klinicznych, • listy do redakcji;
Inne kryteria	<p>publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.</p>	<p>publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.</p>

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza (aneks 8.9) przez dwóch autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez trzeciego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,

- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4)². Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*),
- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku³ (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009³

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie <i>pr etest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, współczynniki istotności statystycznej, wartości ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Do oceny zależności zmiennych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat. Analizę statystyczną wykonano w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów analizy klinicznej. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowo parametr bezwzględny: różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*). W odniesieniu do zmiennych typu *time-to-event* w analizie skuteczności przedstawiono wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w mielofibrozie pierwotnej i wtórnej odnaleziono 5 publikacji, z których 3 spełniały kryteria kwalifikacji do przeglądu.

Zakwalifikowanymi publikacjami są: przegląd systematyczny przygotowany przez *Cochrane Collaboration*, przegląd systematyczny przygotowany dla CADTH *pCODR Expert Review Committee* oraz przegląd systematyczny Gu 2013. Wyniki i wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych przedstawiono w Tab. 4

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.4 Natomiast odrzucone badania wtórne wraz z powodem odrzucenia zestawiono w aneksie 8.5.

Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności ruksolitynu w leczeniu mielofibrozy.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Marti-Carvajal 2015* (przegląd Cochrane)</p>	<p>Cel: ocena korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem inhibitorów kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 w leczeniu mielofibrozy</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): CENTRAL Cochrane Library (2014, Issue 11), MEDLINE (Dvid; do listopada 2014), EMBASE (Dvid; do stycznia 2013), LILACS (do listopada 2014). Dodatkowo: rejestry badań klinicznych; abstrakty konferencyjne American Society of Hematology, European Hematology Association, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology; strony int. FDA, EMA i Epistemonikos; referencje odnalezionych doniesień</p>	<p>Populacja: wcześniej leczeni bądź nieleczeni pacjenci z mielofibrozą powstałą na skutek przyczyn hematologicznych i niehematologicznych</p> <p>Porównane interwencje: inhibitory kinaz Janusowych JAK1 i JAK2 vs placebo lub inne terapie oraz porównanie bezpośrednie inhibitorów JAK</p> <p>Punkty końcowe: całkowite przeżycie, przeżycie bez progresji choroby, bezpieczeństwo, jakość życia, przeżycie wolne od białaczki, redukcja objętości śledziony, poprawa niedokrwistości</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne bez ograniczeń co do stanu publikacji (forma pełnotekstowa, abstrakt, list do redakcji) oraz języka</p>	<p>Włączone badania: 2 randomizowane badania kliniczne III fazy COMFORT I i COMFORT II, w których porównano ruksolitynu z odpowiednio placebo i BAT (najlepsza dostępna terapia, ang. best available therapy).</p> <p>Kluczowe wyniki: Wykazano znaczącą przewagę ruksolitynu w porównaniu z placebo pod względem poprawy całkowitego przeżycia (HR=0,51; 95%CI: 0,27; 0,98; okres obserwacji 51 tyg.) oraz brak znaczącej różnicy w porównaniu z BAT (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,47; okres obserwacji 48 tyg.). Również nie wykazano znaczącej różnicy między ruksolitynem a BAT pod względem poprawy przeżycia bez progresji choroby (HR=0,81; 95%CI: 0,47; 1,39).</p> <p>W porównaniu z placebo, terapia ruksolitynem skutkowała wyraźnym zmniejszeniem nasilenia objawów choroby ocenianych kwestionariuszem MFSAF u większego odsetka pacjentów (RR=3,82; 95%CI: 4,40; 17,69), jak również pacjenci leczeni ruksolitynem uzyskiwali lepsze wyniki kwestionariusza MFSAF na końcu okresu obserwacji (MD=-37,90; 95%CI: -139,58; -36,22). Natomiast w badaniu COMFORT II odnotowano przewagę ruksolitynu nad BAT pod względem wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (MD=7,60; 95%CI: 0,35; 14,85).</p> <p>Wykazano przewagę ruksolitynu nad placebo oraz BAT, pod względem zmniejszenia wielkości śledziony (w porównaniu z placebo: RR=64,58; 95%CI: 9,08; 459,56; w porównaniu z BAT: RR=41,78; 95%CI: 2,61; 669,75).</p> <p>Odnotowano znacząco większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości (RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41), neutropenii (RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55) i małopłytkowości (RR=9,74; 95%CI: 2,32; 40,96) podczas terapii ruksolitynem w porównaniu z placebo. W porównaniu z BAT, terapia ruksolitynem nie zwiększała ryzyka wystąpienia anemii (RR=1,35; 95%CI: 0,91; 1,99) oraz małopłytkowości (RR=1,20; 95%CI: 0,44; 3,28). Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych niehematologicznych 3 lub 4 stopnia (m.in.: zmęczenie, bóle stawów, nudności, biegunki, bóle kończyn i gorączka) było podobne między ruksolitynem i placebo oraz BAT.</p> <p>Jakość dowodów: Autorzy publikacji mają bardzo małe przekonanie o słuszności uzyskanych wyników badań a tym samym przeglądu. Badania mają pewne ograniczenia zarówno w zakresie projektowania jak i ich przeprowadzenia. Ponadto, ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów zakwalifikowanych do badań uzyskane wyniki są niejednoznaczne. Większe badania kliniczne powinny dostarczyć więcej informacji o skuteczności ruksolitynu.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p><i>Myelofibrosis Clinical Guidance Panel, pan-Canadian Oncology Drug Review Methods Team</i></p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu vs standardową terapię, placebo, BSC w populacji dorosłych pacjentów z objawową pierwotną mielofibrozą lub mielofibrozą w przebiegu PV i ET</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): EM BASE data odcięcia: Październik 2012 (Dvid); MEDLINE (PubMed; Dvid); Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) data odcięcia: Wrzesień 2012; Dodatkowo: rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov, ontariocancertrials.ca; strony internetowe międzynarodowych agencji: EMA, FDA; abstrakty konferencyjne: American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z pierwotną mielofibrozą (również nazywaną przewlekłą idiopatyczną mielofibrozą) lub mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości szpikowej</p> <p>Porównane interwencje: ruksolitynib vs placebo, najlepsze dostępne leczenie podtrzymujące (BSC, ang. best supportive care), hydroksymocznik</p> <p>Punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), jakość życia, nasilenie objawów klinicznych (MFSAP), odpowiedź na leczenie (kryteria IWG-MRT dla CR+PR), rozmiar śledziany, transformacja w AML/białaczki, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka badań: opublikowane i nieopublikowane randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 2 międzynarodowe, randomizowane badania kliniczne III fazy COMFORT I i COMFORT II, w których porównano ruksolitynib (15 lub 20 mg BID) z odpowiednio placebo i BSC</p> <p>Kluczowe wyniki: Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnym zmniejszeniem objętości śledziany po 24 tyg. terapii, które wystąpiło u odpowiednio 41,9% i 0,7% pacjentów (różnica pomiędzy grupami 41,2%; 95%CI: 32,8; 48,7%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych o co najmniej 50% był istotnie większy w grupie ruksolitynibu w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego i wyniósł 45,9% w porównaniu z 5,3% ($p < 0,001$).</p> <p>W badaniu COMFORT-II zmniejszenie objętości śledziany o co najmniej 35% w grupie ruksolitynibu wystąpiło u 31,9% i 28% pacjentów po odpowiednio 24 tyg. i 48 tyg. U pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię (BAT) nie odnotowano wystąpienia tego punktu końcowego, zarówno po 24. jak i 48. tyg. terapii</p> <p>Pierwotna analiza wyników badań nie wykazała istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym w grupie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo (HR=0,87; 95%CI: 0,30; 1,50; $p=0,33$) jak i z najlepszą dostępną terapią (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49). Po rozszerzonym okresie obserwacji wykazano istotną przewagę ruksolitynibu wobec placebo pod względem przeżycia całkowitego (mediana 51 tyg., HR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,98; $p=0,04$). Żadne z badań COMFORT nie było zaprojektowane w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami</p> <p>Częstość zgonów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi była podobna pomiędzy ruksolitynibem a grupami kontrolnymi. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu była nieco niższa w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (27,7% vs 35,1%) i podobna w porównaniu z BAT. Częstość zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia była podobna pomiędzy ruksolitynibem a placebo i wyższa w porównaniu z BAT (42% w porównaniu z 25%).</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Gu 2 01 3 ⁶	<p>Cel: ocena korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem rukсалитynu w mielofibrozie</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): CENTRAL Cochrane Library, Pub Med i EM BASE (data odcięcia październik 2012)</p>	<p>Populacja: pacjenci z pierwotną mielofibrą lub mielofibrą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego, wysokiego (również, gdy nie określono ryzyka)</p> <p>Porównane interwencje: rukсалитын vs brak leczenia, placebo lub najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. best available therapy)</p> <p>Punkty końcowe: odsetek pacjentów z reducją objętości śledziony $\geq 35\%$ po 24. tyg., odsetek pacjentów z reducją objętości śledziony $\geq 35\%$ po 48. tyg., całkowite przeżycie, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne</p>	<p>Włączone badania: 2 randomizowane badania kliniczne III fazy COMFORT I i COMFORT II, w których porównano rukсалитын z odpowiednią placebo i BAT.</p> <p>Kluczowe wyniki: stosowanie rukсалитynu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$ po 24. tyg. terapii (OR=109,78; 95%CI: 14,97; 804,78) oraz większej szansy przeżycia całkowitego. Rukсалитын istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia niektórych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnej podobnej szansie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=1,04; 95%CI: 0,50; 2,14).</p> <p>Stosowanie rukсалитynu w porównaniu z BAT wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$ zarówno w 24. jak i 48. tyg. leczenia (odpowiednio OR=68,45; 95%CI: 4,615; 1129,19; i OR=56,20; 95%CI: 3,40; 928,67). Rukсалитын powodował zwiększenie ryzyka wystąpienia niektórych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenia lub tymczasowego przerwania dawkowania leku (OR=9,60; 95%CI: 4,66; 19,81), ale nie ryzyka przerwania leczenia (OR=1,54; 95%CI: 0,48; 4,97).</p>

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Zidentyfikowano 24 prace opublikowane w czasopismach recenzowanych przedstawiające wyniki badań klinicznych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

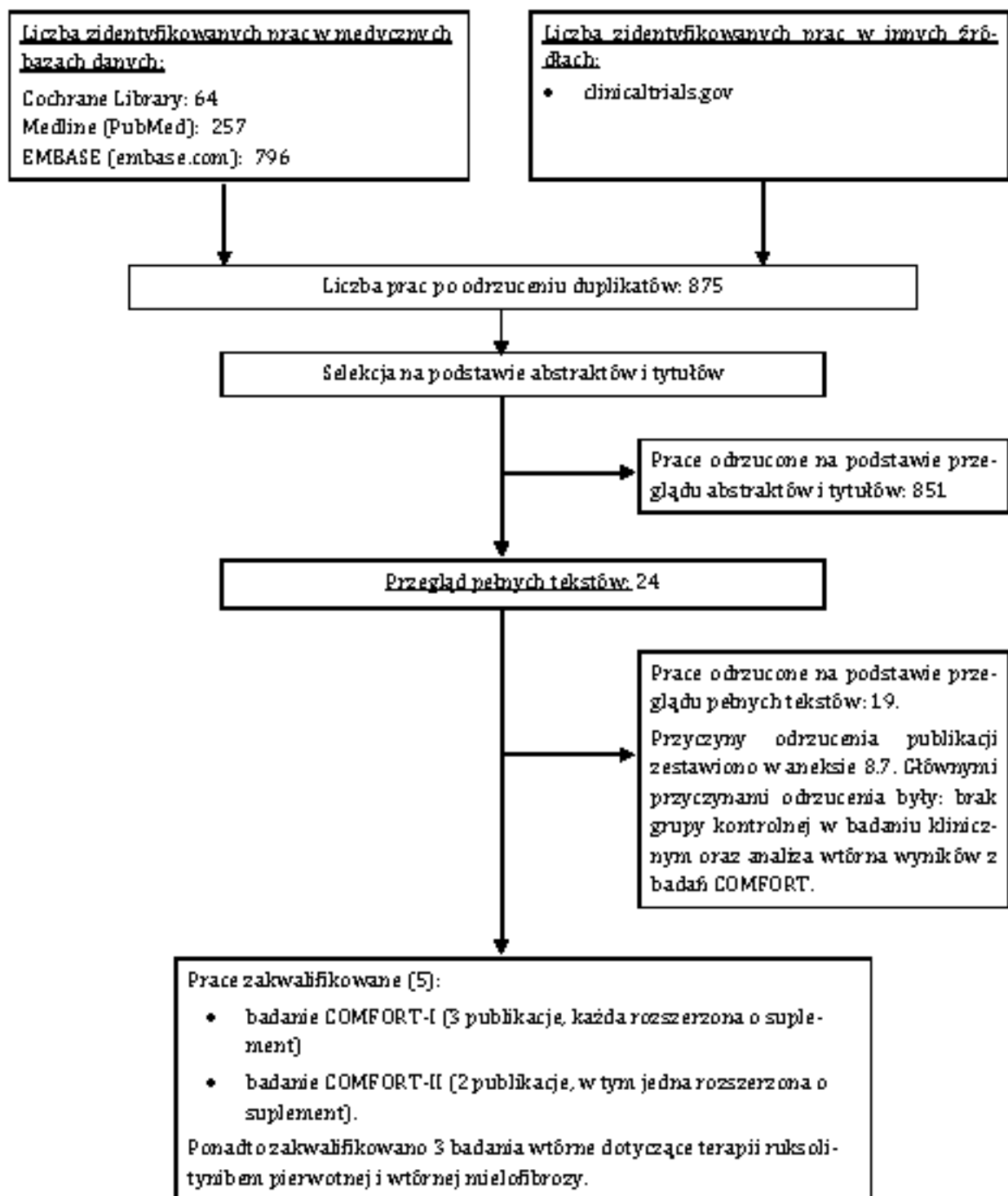
Ostatecznie do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu zakwalifikowano 2 badania kliniczne opisane w 5 publikacjach opublikowanych w czasopismach recenzowanych: COMFORT-I (Verstovsek 2012a^{7,9}, Verstovsek 2013a^{9,10}, Verstovsek 2015^{11,12}) i COMFORT-II (Harrison 2012^{13,14}, Cervantes 2013¹⁵).

W badaniu COMFORT-I skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu porównano z placebo. W badaniu COMFORT-II ruksolitynib porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT - ang. *best available therapy*). Terapia BAT obejmowała brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Szczegółowe zestawienie leków, jakie otrzymali pacjenci w grupie BAT, przedstawiono w rozdziale 4.2.1.

Listę publikacji, w których przedstawiono wyniki badań włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w aneksie 8.6. Natomiast listę publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.7.

Oboje analityków było zgodnych, co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu w mielofibrozie diagram PRISMA¹⁶⁾.



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab 5.

Fazy randomizowana badań COMFORT-I i COMFORT-II

Badanie COMFORT-I zrealizowano jako podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne, które przeprowadzono z udziałem 309 pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu i do grupy placebo w proporcji 1:1. Badanie COMFORT-II przeprowadzono jako otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne, do którego włączono 219 pacjentów z randomizacją ruksolitynib/BAT w stosunku 2:1.

W obu badaniach zastosowane dawki ruksolitynibu były zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem leku.

W badaniu COMFORT-II ruksolitynib porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT), którą stanowiły brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Terapia była dobierana przez badaczy indywidualnie dla każdego pacjenta.¹⁷ U pacjentów otrzymujących BAT najczęściej stosowane były leki przeciwnowotworowe (51%; w tym hydroksymocznik 47%) oraz glikokortykosteroidy (16%). Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnej terapii stanowili 33%. Spośród leków zastosowanych u pacjentów w grupie BAT, tylko hydroksymocznik jest zarejestrowany w leczeniu chorób mielo proliferacyjnych w tym mielofibrozy.¹⁸ Szczegółowe zestawienie leków, jakie otrzymali pacjenci w grupie kontrolnej w badaniu COMFORT-II przedstawiono w Tab 6.

W badaniu COMFORT-I pacjentów z grupy placebo, u których wystąpiło powiększenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ od najniższego obserwowanego poziomu oraz nasilenie objawów takich jak: wczesne uczucie sytości, utrata masy ciała, nasilony ból śledziony przed 24 tyg. badania wyłączano z fazy randomizowanej badania i włączano do otwartej fazy przedłużonej terapii ruksolitynibem (ang. *extension phase*). Po 24 tyg. badania wystąpienie bezobjawowego powiększenia śledziony u pacjentów z grupy placebo było wystarczające do przejścia na terapię ruksolitynibem w fazie przedłużonej. Faza randomizowana badania trwała do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 24 tydzień terapii oraz co najmniej połowa pacjentów odbyła 36 wizytę. Pacjenci z grupy placebo, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w randomizowanej fazie badania zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie jako nie mający odpowiedzi na leczenie.

W badaniu COMFORT-II, pacjentów z grupy BAT, u których wystąpiła progresja choroby zdefiniowana jako konieczność przeprowadzenia splenektomii lub powiększenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ od najniższego obserwowanego poziomu, wyłączano z fazy randomizowanej badania i włączano do otwartej fazy przedłużonej terapii ruksolitynibem (ang. *extension phase*). Faza randomizowana badania trwała do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48 tydzień terapii. Pacjenci z grupy BAT, którzy przeszli na terapię

rukсолitynibem przed 48. tyg. terapii lub nie mieli oceny wielkości śledziona w 48 tyg. zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie jako nie mający odpowiedzi na leczenie.

Fazy obserwacji długoterminowej badań COMFORT-I i COMFORT-II

Po zakończeniu fazy randomizowanej badania COMFORT-I wszyscy pacjenci, w tym pacjenci pierwotnie przypisani do grupy placebo, mogli otrzymywać leczenie ruksolitynibem o ile nie występowały zaburzenia hematologiczne uniemożliwiające przyjmowanie leku. Leczenie ruksolitynibem kontynuowano, jeżeli występował korzystny efekt terapeutyczny, do momentu rejestracji leku lub do ukończenia przez ostatniego pacjenta włączonego do badania 144 tygodnia terapii (36 miesięcy). Wyniki rozszerzonej fazy badania COMFORT-I prezentowane są dla okresów obejmujących, łącznie z fazą randomizowaną, 2 lata (mediana 102 tygodni)⁹ i 3 lata (mediana 149 tygodni)¹¹ obserwacji pacjentów.

W badaniu COMFORT-II pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby zdefiniowana wg protokołu jako zwiększenie objętości śledziona o $\geq 25\%$ od najniższego obserwowanego stanu włączano do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymywali ruksolitynib. Po głównej analizie wyników badania w styczniu 2011 roku, wprowadzono poprawkę do protokołu, umożliwiającą zakwalifikowanie wszystkich pacjentów do fazy obserwacji długoterminowej, bez względu na wystąpienie progresji choroby. Wyniki rozszerzonej fazy badania COMFORT-II prezentowane są dla okresów obejmujących, łącznie z fazą randomizowaną, 2 lata (mediana 112 tygodni) i 3 lata (mediana 151 tygodni) obserwacji pacjentów.¹⁵

Podczas rozszerzonej fazy badań COMFORT-I i COMFORT-II pacjenci otrzymywali ruksolitynib w schemacie otwartym (*open label*). Przeżycie całkowite analizowano wg pierwotnej alokacji pacjentów do grupy ruksolitynibu lub grupy kontrolnej. Liczbę pacjentów włączonych do fazy rozszerzonej badania COMFORT-I i COMFORT-II przedstawiono w Tab. 7.

W rozdziale 4.2.5 opisano wyniki badań COMFORT-I i COMFORT-II obejmujące wyłączenie fazę z randomizacją.

Wyniki obserwacji długoterminowych z badań COMFORT-I i COMFORT-II przedstawiono w rozdziale 4.2.6.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odszetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania ^a , n (%)	Metoda badania
Porównanie ruksolitynibu z placebo								
COMFORT-1 ¹⁰	3 kraje (USA, Kanada, Australia) 89 ośrodków	309	mediana 32 tyg.	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg kryteriów IPSS	ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek > 200x10 ⁹ /l (N=155)	placebo (N=154)	13,5% (N=21) w grupie ruksolitynibu 47,4% (N=73)† w grupie placebo	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; równoległe
Porównanie ruksolitynibu z EAT								
COMFORT-11 ^{13,14}	9 krajów (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, UK) 62 ośrodki	219	mediana 61,1 tyg.	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF bez względu na status mutacji JAK2 V617F, grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg kryteriów IPSS	ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek > 200x10 ⁹ /l (N=146)	EAT (N=73)	37,7% (N=55)‡ w grupie ruksolitynibu 57,3% (N=42)‡‡ w grupie EAT	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; równoległe
* dotyczy fazy badania z randomizacją, do czasu przeprowadzenia głównej analizy wyników badania								
† w tym 36 pacjentów (23,4%), którzy przerwali terapię placebo po wystąpieniu powiększenia objętości śledziony i pogorszeniu objawów ogólnych przed 24. tyg. leczenia (N=16) oraz po 24. tyg. leczenia (N=20) i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (extension phase)								
‡ w tym 29 pacjentów (19,9%), którzy przerwali terapię ruksolitynibem po wystąpieniu progresji choroby i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (extension phase)								
‡‡ w tym 18 pacjentów (24,7%), którzy przerwali terapię EAT po wystąpieniu zdefiniowanej protokołem progresji choroby i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (extension phase)								

Tab. 6. Terapia BAT wg kodu ATC, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II (N=73).¹⁴

Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
Pacjenci zrandomizowani do grupy BAT, w tym:	73	100%
Pacjenci otrzymujący leczenie aktywne*	49	67,1
Pacjenci nieprzyjmujący żadnego leku	24	32,9
Leki przeciwnowotworowe:	37	50,7
hydroksymocznik	34	46,6
anagrelid	4	5,4
Glikokortykosteroidy:	12	16,4
prednizon/prednizolon	9	12,3
metylprednizolon	3	4,1
Preparaty przeciwanemiiczne: epoetyna alfa	5	5,8
Immunomodulatory: talidomid, lenalidomid	5	6,8
Analogi puryny: merkaptopuryna, tioguanina	3	4,1
Antygonadotropiny i związki podobne: danazol	3	4,1
Interferony: peginterferon alfa-2a, interferon alfa	3	4,1
Pochodne iperytu azotowego: melfalan	2	2,7
Analogi pirymidyn: cytarabina	2	2,7

* pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden lek w ramach terapii BAT

Tab. 7. Liczba pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania COMFORT-I i COMFORT-II.

	Grupa ruksolityniibu	Grupa kontrolna
Badanie COMFORT-I		
Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania COMFORT-I	155	151
Pacjenci włączeni do fazy rozszerzonej*	100 (64%)	111 (74%)
Badanie COMFORT-II		
Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania COMFORT-II	146	73
Pacjenci włączeni do fazy rozszerzonej*	106 (73%)	45 (62%)

* w fazie rozszerzonej wszyscy pacjenci otrzymywali ruksolityniib

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych³, jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszej analizy oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.² Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania ocena sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Zakwalifikowane badania stanowią typ IIA doniesień naukowych według klasyfikacji AOTM³, z grupami równoległymi. Badanie COMFORT-I oceniono na 5 punktów w skali Jadad a badanie COMFORT-II na 3 punkty. Obniżona punktacja badania COMFORT-II wynika z braku podwójnego zaślepienia. W publikacjach badania COMFORT-I i COMFORT-II nie podano informacji dotyczącej zastosowanej hipotezy zerowej. Wg analizy statystycznej FDA, oba badania zaplanowane zostały w celu wykazania przewagi ruksolitynibu w porównaniu z grupą kontrolną (*superiority*).¹⁹

Analizę skuteczności wyników w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Analizę bezpieczeństwa w obu badaniach przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leku.

W badaniu COMFORT-I odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli fazy randomizowanej w ramieniu ruksolitynibu i w ramieniu placebo wyniósł odpowiednio 13,5% i 47,4%. Spośród pacjentów z ramienia placebo, którzy nie ukończyli fazy randomizowanej badania 36 (23,4%) chorych zakwalifikowano do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymali leczenie ruksolitynibem.

W badaniu COMFORT-II, w ramieniu ruksolitynibu terapię przerwało 55 (38%) pacjentów, z których 29 kontynuowało leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej badania po spełnieniu kryteriów określonych protokołem. Z ramienia BAT fazę randomizowaną przerwało 42 (58%) pacjentów, spośród nich 18 pacjentów włączono do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymywali ruksolitynib.

Ocenę jakości badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej przedstawiono Tab. 8

Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitymbu w leczeniu mielofibrozy: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punkcja sumaryczna wg Jadad					
Porównanie ruksolitymbu z placebo										
COMFORT-I	randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej*	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT	Incyte Corporation
Porównanie ruksolitymbu z BAT										
COMFORT-II	randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu obsługi osoby dzwoniącej*	2*	0	1	3	Tak	IIA	superiority [^]	ITT	Novartis Pharmaceuticals
*uzupełniono na podstawie danych z przeglądu Cochrane ⁴										
[^] uzupełniono na podstawie raportu EMA, str. 55 i 57 ¹¹										

4.2.3 Opis populacji

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu zawiera Tab. 9.

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 10.

W obu badaniach pacjenci chorujący na mielofibrozę pierwotną stanowili około 50% populacji badanej. Pozostałą część stanowili chorzy na mielofibrozę wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (około 30%) i nadpłytkowości samoistnej (około 20%).

Pacjentów stratyfikowano względem niekorzystnych czynników rokowniczych wpływających na przeżycie chorych na mielofibrozę wg systemu prognostycznego IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*; grupy ryzyka i mediany przeżycia zamieszczono w aneksie 8.9). Do obu badań włączano pacjentów należących do grupy ryzyka wysokiego (około 60%) oraz do grupy ryzyka pośredniego-2. Pacjenci zakwalifikowani do obu badań wykazywali znaczne powiększenie śledziony; mediana długości śledziony stwierdzona w badaniu palpacyjnym wyniosła około 15 cm, mediana objętości śledziony około 2500 cm³.

W badaniu COMFORT-I różnica istotna statystycznie pomiędzy populacjami zakwalifikowanymi do ramion badania dotyczyła wieku włączonych pacjentów ($p < 0,05$). Nie odnotowano innych istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami obu badań pod względem innych analizowanych parametrów populacji.

Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych ruksolitynibu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Porównanie ruksolitynibu z placebo		
COMFORT-I	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, - grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS*, - stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali Eastern Cooperative Oncology Group, - $< 10\%$ komórek blastycznych we krwi obwodowej, absolutna liczba komórek CD34+ $\geq 20 \times 10^6$, - powiększenie śledziony ≥ 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, - oporność lub nietolerancja dostępnej terapii, - choroba wymagająca terapii lekowej. 	<ul style="list-style-type: none"> - absolutna liczba neutrofilii (ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, bilirubina związana $\geq 2x$ powyżej górnej granicy normy, aminotransferaza alani nowa $\geq 2,5x$ powyżej górnej granicy normy, kreatynina $> 2,0$ mg/dl, - choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, - radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.
Porównanie ruksolitynibu z BAT		
COMFORT-II	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, - powiększenie śledziony ≥ 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, - grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS*, - stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali Eastern Cooperative Oncology Group, - pacjenci z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego, - pacjenci nie kwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego. 	<ul style="list-style-type: none"> - występująca wcześniej liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub absolutna liczba neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$, za wyjątkiem okresu leczenia cytostatykami, - choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, - ciąża, - zaburzona praca nerek lub wątroby, - radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.
* grupy ryzyka i mediany przeżycia wg IPSS przedstawiono w aneksie 8.9.		

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.

Charakterystyka pacjentów	COMFORT-I		COMFORT-II	
	ruksolitynib (N=155)	placebo (N=154)	ruksolitynib (N=146)	BAT (N=73)
Wiek, mediana, zakres [lata]	66 (43-91)*	70 (40-86)*	67 (35-83)	66 (35-85)
Mężczyźni, n (%)	79 (51)	88 (57)	83 (57)	42 (58)
Status ECOG:				
- 0	-	-	58 (40)	26 (36)
- 1	-	-	77 (53)	37 (51)
- 2	-	-	10 (7)	9 (12)
- 3	-	-	1 (1)	1 (1)
Rozpoznanie, n (%)				
- PMF	70 (45)	84 (54,5)	77 (53)	39 (53)
- PPV-MF	50 (32)	47 (30,5)	48 (33)	20 (27)
- PET-MF	35 (23)	22 (14)	20 (14)	14 (19)
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%):				
- wysokie	90 (58)	99 (64)	88 (60)	43 (59)
- pośrednie-2	64 (41)	54 (35)	58 (40)	29 (40)
- nie określono	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Pacjenci leczeni wcześniej hydroksymocznikiem, n (%)	104 (67)	87 (56,5)	110 (75)	68 (50)
Mediana długości śledziona w badaniu palpacyjnym, cm (zakres)	16 (0-33)	16 (5-34)	14 (5-30)	15 (5-37)
Mediana objętości śledziona, cm ³ (zakres)	2598 (478-7462)	2566 (521-8881)	2408 (451-7766)	2318 (728-7701)
Obecność mutacji JAK2 V617F, n (%)	113 (73)	123 (80)	-	-
ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (aneks 8.1.2)				
* istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami (p<0,05)				

4.2.4 Opis punktów końcowych

W Tab. 12 zawarto zestawienie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przyjętych w poszczególnych badaniach ruksolitynibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% od poziomu wyjściowego ocenione za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI - ang. *magnetic resonance imaging*) lub tomografii komputerowej (CT - ang. *computed tomography*). W badaniu I/II fazy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu⁶⁹ wykazano, że zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ ocenione za pomocą MRI/CT odpowiada, w przybliżeniu, redukcji długości śledziony o 50% ocenionej w badaniu palpacyjnym. Według aktualnych kryteriów międzynarodowej grupy roboczej ds. badań i leczenia mielofibrozy (IWG-MRT - ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) i stowarzyszenia *European Leukemia Net (ELN)*²⁰ redukcja długości śledziony o $\geq 50\%$ oceniona w badaniu palpacyjnym u pacjentów z powiększeniem śledziony > 10 cm i dodatkowo potwierdzona zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$ za pomocą MRI/CT stanowi odpowiedź śledziony na leczenie. Ponadto zgodnie z kryteriami IWG-MRT i ELN redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ oceniona za pomocą MRI/CT stanowi odpowiedź kliniczną, bez względu na to co zgłoszono w badaniu fizykalnym. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT i ELN zamieszczono w aneksie 8.13.

W badaniu COMFORT-I jeden z drugorzędowych punktów końcowych dotyczył oceny nasilenia objawów mielofibrozy za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy MFSAF v2.0 (ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) w wersji zmodyfikowanej. Kwestionariusz MFSAF został zwalidowany w grupie pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym I/II fazy ruksolitynibu.²¹ Oryginalna wersja kwestionariusza MFSAF składa się z 19 pytań ujętych w domeny dotyczące zmęczenia, objawów związanych ze splenomegalią oraz innych istotnych objawów związanych z mielofibrozą.²² Zastosowany w badaniu COMFORT-I kwestionariusz MFSAF v2.0 powstał przy udziale FDA oraz zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny wyników leczenia przez pacjenta (PRO - ang. *patient reported outcome*).⁸ W badaniu COMFORT-I zastosowano kwestionariusz uproszczony do 7 pytań dotyczących objawów choroby i aktywności chorego. Odpowiedzi na każde z pytań dokonuje się w 10-punktowej skali gdzie 0 oznacza „nie występują” a 10 „najgorszy wyobraźalny”. Suma punktów z pytań dotyczących objawów mielofibrozy (pytania 1-6) stanowi wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (TSS - ang. *total symptom score*). Im wyższa uzyskana punktacja tym większe nasilenie objawów choroby. W badaniu COMFORT-I jako drugorzędowy punkt końcowy przyjęto zmniejszenie TSS o co najmniej 50% w porównaniu z poziomem wyjściowym, zmierzone za pomocą kwestionariusza MFSAF v2.0. Kwestionariusz zamieszczono w aneksie 8.14.

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II oceniono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi była ocena niezależności od przetoczeń krwi i ocena jakości życia przez pacjenta.

Odsetek pacjentów, którzy uniezależnili się od przetoczeń krwi oceniono na podstawie kryteriów odpowiedzi na leczenie mielofibrozy wg IWG-MRT. Pacjenci niezależni od przetoczeń krwi otrzymali co najmniej 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją i nie wystąpiła u nich konieczność przetoczeń krwi przez co najmniej 8 tygodni podczas leczenia.

Kolejnym eksploracyjnym punktem końcowym w obu badaniach była ocena jakości życia pacjenta za pomocą kwestionariuszy i skal: EORTC QLQ-C30, FACT-Lym, PROMIS SF v1.0, PGIC. Kwestionariusze i skale użyte w badaniach ruksolitynibu zestawiono w Tab 11.

Kwestionariusz EORTC QLO-C30 został opracowany przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i zaadoptowany w 81 wersjach językowych.²³ Kwestionariusz ten jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby na funkcjonowanie pacjenta oraz wpływ objawów na jakość życia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem.^{24,25} Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica (MID - ang. *minimally important difference*) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów.²⁶ Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.15.

Kwestionariusz FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*) jest narzędziem do oceny jakości życia chorujących na nowotwory, składającym się z kwestionariusza podstawowego (FACT-G - ang. *FACT-General*) oraz podskali chorobowo specyficznej, dotyczącej chłoniaka (LymS - ang. *Lymphoma Subscale* lub „*additional concerns*”). FACT-G składa się z 27 pytań zawartych w czterech domenach dotyczących: stanu fizycznego, funkcjonowania społecznego/rodzinnego, stanu emocjonalnego oraz funkcjonowania chorego. Część LymS składają się z 15 pytań dotyczących odpowiedzi pacjenta na leczenie. Na każde z pytań kwestionariusza FACT-Lym odpowiada się w 5-cio stopniowej skali, gdzie 0 oznacza „w ogóle” a 4 „bardzo”.^{27,28} Po wypełnieniu kwestionariusza otrzymuje się:

- całkowity wynik stanowiący sumę punktów uzyskanych za część FACT-G i LymS,
- wyniki podskal FACT-G i LymS,
- *Trial Outcome Index* (TOI) stanowiący sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego i funkcjonowania oraz podskali LymS.

Im wyższa uzyskana punktacja tym lepsza jakość życia chorego. Przyjęto następujące wartości minimalnych istotnych klinicznie różnic dla poszczególnych wyników FACT-Lym: ogólny wynik kwestionariusza FACT-Lym: 11,2 (6,5-11,2), TOI: 11 (5,5-11), FACT-G: 7 (3-7), LymS: 5,4 (2,9-5,4).^{28,29} Treść kwestionariusza FACT-Lym zamieszczono w aneksie 8.16.

Skala nasilenia zmęczenia PROMIS SF v1.0 - Fatigue 7a (ang. *Patient-Reported Outcomes Measurement System Fatigue Scale*) zawiera 7 pytań, oceniających wpływ zmęczenia na stan chorego oraz na codzienne życie. Na każde pytanie odpowiada się w 5-cio stopniowej skali, gdzie 1 oznacza „nigdy” a 5 oznacza „zawsze”.^{30,31} Kopię kwestionariusza PROMIS Fatigue Scale zamieszczono w aneksie 8.17.

Skala PGIC (*Patient's Global Impression of Change*) służy do oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego (w tym przypadku odczuwanych objawów choroby) w skali od 1 (dużo lepiej) do 7 (dużo gorzej), gdzie 4 oznacza wartość neutralną. Skalę PGIC zamieszczono w aneksie 8.18.

Tab. 11. Kwestionariusze i skale zastosowane w badaniach ruksolitynibu do oceny jakości życia i objawów choroby.

Kwestionariusz/skala	Opis	COMFORT-I	COMFORT-II
MFSAF v 2.0	kwestionariusz oceny nasilenia objawów klinicznych mielofibrozy	✓	-
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory	✓	✓
FACT-Lym	kwestionariusz oceny jakości życia chorych na nowotwory i chorobywo specyficzna podskala (chłoniak) dotycząca odpowiedzi na leczenie	-	✓
PROMIS Fatigue Scale	skala oceny wpływu zmęczenia na stan chorego i codzienne życie	✓	-
PGIC	skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu – odczuwanych objawów choroby	✓	-

Tab. 12. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploacyjne punkty końcowe
Porównanie ruksolitynibu z placebo			
COMFORT-I	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego w 24 tyg. leczenia, ocenione za pomocą MRI lub CT 	<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ - zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS – ang. Total Symptom Score) o $\geq 50\%$ do 24 tyg. leczenia względem poziomu wyjściowego, ocenione za pomocą kwestionariusza MFSAF v2.0 - zmiana wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) do 24 tyg. badania w stosunku do poziomu wyjściowego, oceniona za pomocą kwestionariusza MFSAF v2.0 - przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival). Analizę przeżycia zaktualizowano o dodatkowe dane z 4-miesięcznego okresu obserwacji po planowanym granicznym dniu zbierania danych (planowane zakończenie dla mediany 32 tygodnie). - ocena bezpieczeństwa terapii, która uwzględniła także okres 4 miesięcy dodatkowej obserwacji po planowanym granicznym dniu zbierania danych. 	<ul style="list-style-type: none"> - niezależność od przetoczeń krwi - jakość życia oceniana przez pacjenta za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i skal: PROMIS Fatigue Scale i PGIC

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
Porównanie ruksolitynibu z BAT			
COMFORT-II	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego w 48 tyg. leczenia, ocenione za pomocą MRI lub CT 	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem poziomu wyjściowego w 24 tyg. leczenia, ocenione za pomocą MRI lub CT - zmiana długości śledziony w badaniu palpacyjnym - czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ - czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ - przeżycie wolne od białaczki (LFS – ang. leukemia-free survival) - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – ang. progression free survival), gdzie progresję choroby zdefiniowano jako powiększenie objętości śledziony $\geq 25\%$ od najniższego poziomu, konieczność radioterapii śledziony, wystąpienie transformacji białaczkowej lub zgon - przeżycie całkowite (OS – ang. overall survival) - ocena bezpieczeństwa terapii 	<ul style="list-style-type: none"> - ocena objawów choroby i jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym

4.2.5 Wyniki faz randomizowanych badań COMFORT

4.2.5.1 Ocena skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z placebo i najlepszą dostępną terapią (BAT) na podstawie danych z randomizowanych faz badań COMFORT-I i COMFORT-II.

4.2.5.1.1 Zmniejszenie objętości śledziony

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (odpowiedź śledziony na leczenie) było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo po 24 tyg. terapii (RR=64,6; 95%CI: 9,1; 459,6; Tab. 14). Odpowiedź śledziony na leczenie w grupie placebo odnotowano tylko u jednego pacjenta (Tab. 13).

Średnie zmniejszenie objętości śledziony względem poziomu wyjściowego w grupie ruksolitynibu wyniosło 31,6%, natomiast w grupie placebo wyniosło 8% (Tab. 15).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT zarówno po 24 tyg. jak i po 48 tyg. terapii (odpowiednio RR=45,8; 95%CI: 2,9; 733,2 i RR=40,8; 95%CI: 2,54; 653,85; Tab. 14). W grupie BAT nie odnotowano wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (Tab. 13).

Średnia zmiana objętości śledziony w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT była znamienne większa i wyniosła odpowiednio -29,2% vs 2,7% ($p<0,001$) po 24 tyg. oraz -30,1% vs 7,3% ($p<0,001$) po 48 tyg. leczenia. Leczenie ruksolitynibem skutkowało zmniejszeniem długości śledziony o średnio 56%, natomiast leczenie BAT skutkowało zwiększeniem długości śledziony o średnio 4% po 48 tyg. leczenia (Tab. 15).

Tab. 13. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$.

Punkt końcowy	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	
		n	N	%	komparator	n	N		%
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg	COMFORT-I	65	155	41,9	placebo	1	154	0,7	<0,001
	COMFORT-II	45	144*	32,0	BAT	0	72*	0	<0,001
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 48. tyg	COMFORT-II	40	144*	28,0	BAT	0	72*	0	<0,001

* z analizy wykluczono 2 pacjentów z ramienia ruksolitynibu i 1 pacjenta z ramienia BAT, u których początkową ocenę wielkości śledziony w badaniu MRI oceniono porównawczo do badania¹³

Tab. 14. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Kod badania	Porównanie	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg	COMFORT-I	ruksolitynib vs placebo	64,6 (9,1; 459,6)	p<0,001	0,41 (0,33; 0,49)	p<0,001
	COMFORT-II	ruksolitynib vs BAT	45,8 (2,9; 733,2)	p=0,007	0,31 (0,24; 0,39)	p<0,001
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 48. tyg	COMFORT-II	ruksolitynib vs BAT	40,8 (2,54; 653,85)	p=0,009	0,28 (0,21; 0,35)	p<0,001

Tab. 15. Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziony, zmiana długości śledziony. Miara wyników: średnia i mediana.

Punkt końcowy	Kod badania	Ruksolitynib			Komparator	Grupa kontrolna			p
		N	średnia [%]	mediana [%]		N	średnia [%]	mediana [%]	
zmiana objętości śledziony									
zmiana objętości śledziony w 24. tyg.	COMFORT-I	139	-31,6	-33,0	placebo	106	8,1	8,5	bd
	COMFORT-II	bd	-29,2	bd	BAT	bd	2,7	bd	p<0,001
zmiana objętości śledziony w 48. tyg.	COMFORT-II	98	-30,1	bd	BAT	34	7,3	bd	p<0,001
zmiana długości śledziony									
zmiana długości śledziony w 48. tyg.	COMFORT-II	78	-56%	bd	BAT	32	4%	bd	bd

4.2.5.12 Nasilenie objawów klinicznych (TSS MFSAF v2.0)

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I oceniono częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MFSAF v 2.0 o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego w 24. tyg. leczenia (Tab. 16). Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ było ponad ośmiokrotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (RR=8,66; 95%CI: 4,35; 17,25; Tab. 17).

Średnią zmianę TSS w grupie ruksolitynibu i w grupie placebo przedstawiono w publikacji Verstovsek 20127 wyłącznie dla grupy pacjentów, dla których były dostępne wartości TSS na początku i po 24. tyg. badania. Średnia poprawa TSS wyniosła 46,1% (mediana 56,2%) w grupie leczonych ruksolitynibem (n=129) w porównaniu z średnim pogorszeniem TSS o 41,8% (mediana 14,6%) w grupie placebo (n=103). Różnica pomiędzy grupami pod względem zmiany TSS była istotna statystycznie ($p < 0,001$).

Tab. 16. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$.

Punkt końcowy	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	
		n	N	%	komparator	n	N		%
zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$ w 24. tyg.	COMFORT-I	71	155	45,9	placebo	8	154	5,3	$p < 0,001$

Tab. 17. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Kod badania	Porównanie	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$ w 24 tyg.	COMFORT-I	ruksolitynib vs placebo	8,66 (4,35; 17,25)	$p < 0,001$	0,41 (0,32; 0,49)	$p < 0,001$

4.2.5.13 Czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II oceniano czas do pierwszej obserwacji w badaniu MRI lub CT zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi śledziony na leczenie wyniosła 12,3 tygodnia (95%CI: 12,1; 14,4) w grupie ruksolitynibu. W grupie BAT zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% stwierdzono tylko u jednego pacjenta po 12 tygodniach leczenia.

4.2.5.1.4 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i w badaniu COMFORT-II mediana czasu trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ nie została osiągnięta w horyzoncie czasowym faz randomizowanych.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I, zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% trwające przez 48 tyg. lub więcej stwierdzono u 67% (95%CI: 46,4; 81,1) pacjentów leczonych ruksolitynibem, którzy uzyskali odpowiedź śledziony na leczenie.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II 80% pacjentów, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% nadal utrzymywało tę odpowiedź po medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy. W grupie leczonych BAT u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 12 tyg. obserwacji, które nie zostało utrzymane przez 48 tyg.

4.2.5.1.5 Przeżycie bez progresji choroby

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniono w badaniu COMFORT-II. Przeżycie bez progresji choroby po 48 tyg. obserwacji nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą leczonych ruksolitynibem a BAT (Tab. 18).

Tab. 18. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie bez progresji choroby. Miara wyników: iloraz ryzyka.

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Progresja choroby			HR (95%CI)	p
			n	N	%		
COMFORT-II	48 tyg.	ruksolitynib	44	146	30,1	0,81 (0,47; 1,39)	bd
		BAT	19	73	26,0		

4.2.5.1.6 Przeżycie wolne od białaczki

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Przeżycie wolne od białaczki (LFS) oceniono w badaniu COMFORT-II. LFS nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami przyjmującymi ruksolitynib a BAT (Tab. 19).

Tab. 19. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie wolne od białaczki. Miara wyników: iloraz ryzyka

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Zgony			HR (95%CI)	p
			n	N	%		
COMFORT-II	48 tyg.	ruksolitynib	6	146	4,1	0,65 (0,18; 2,31)	bd
		BAT	4	73	5,5		

4.2.5.1.7 Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w horyzoncie czasowym faz randomizowanych, co oznacza że ponad połowa pacjentów w obu grupach pozostawała nadal w badaniu.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 32 tyg., przeżycie całkowite nie różniło się statystycznie pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą placebo. Natomiast dla rozszerzonego okresu obserwacji (mediana 51 tyg.), analiza przeżycia wykazała statystycznie poprawę całkowitego przeżycia podczas terapii ruksolitynibem w porównaniu z grupą placebo (HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98; Tab. 20, Ryc. 2).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

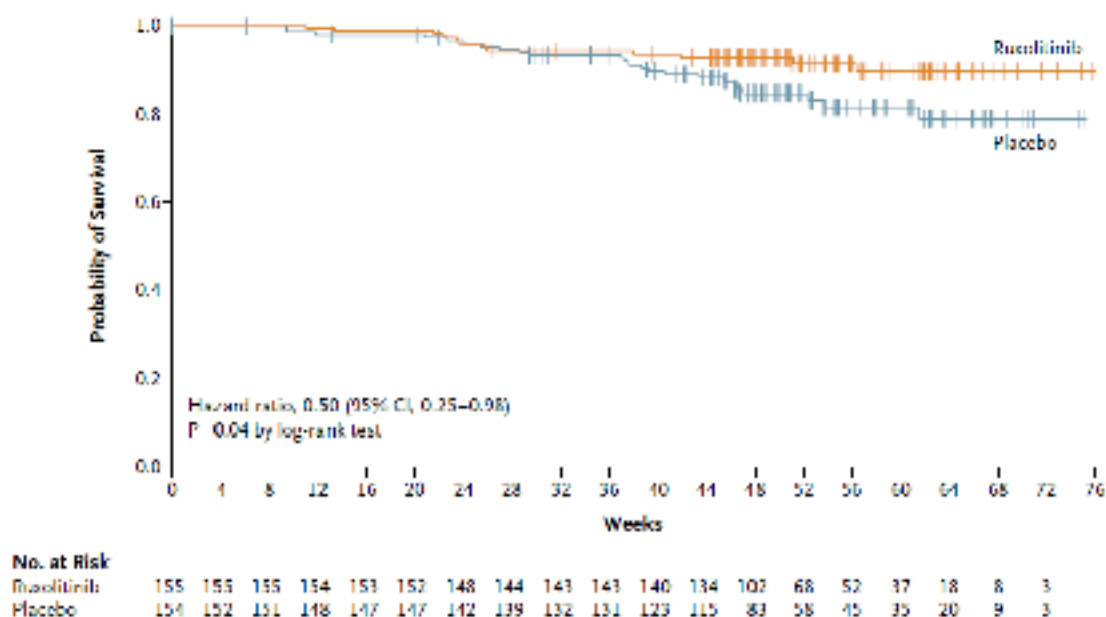
W badaniu COMFORT-II nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą BAT w przeżyciu całkowitym, zarówno po 48. tyg. obserwacji jak i po medianie okresu obserwacji wynoszącej 61,1 tyg. (Tab. 20). Podczas badania COMFORT-II około 25% pacjentów włączonych do grupy BAT przeszło do przedłużonej fazy badania (*crossover*) i otrzymało leczenie ruksolitynibem a dodatkowe 12% wycofało zgodę na uczestnictwo w badaniu, co może utrudniać interpretację otrzymanego wyniku.¹³

Tab. 20. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	Zgon			HR (95%CI)*	p*
			n	N	%		
COMFORT-I	mediana 32 tyg.	ruksolitynib	10	155	6,5	0,67 (0,30; 1,50)	0,33
		placebo	14	154	9,1		
	mediana 51 tyg.	ruksolitynib	13	155	8,4	0,50 (0,25; 0,98)	0,04
		placebo	24	154	15,6		
COMFORT-II	48 tyg.	ruksolitynib	6	146	4,1	0,70 (0,20; 2,49)	bd
		BAT	4	73	5,5		
	mediana 61,1 tyg.	ruksolitynib	11	146	7,5	1,01 (0,32; 3,24)	bd
		BAT	4	73	5,5		

* na podstawie publikacji źródłowej

Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana okresu obserwacji 51 tyg. (Verstovsek 2012a7).



4.2.5.1.8 Niezależność od przetoczeń krwi

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Niezależność od przetoczeń krwi oceniono w badaniu COMFORT-I jako eksploracyjny punkt końcowy. Spośród pacjentów wyjściowo sklasyfikowanych jako zależnych od przetoczeń, niezależność od przetoczeń krwi wg kryteriów odpowiedzi na leczenie IWG-MRT¹ uzyskało 41,2% pacjentów w grupie leczonych ruksolitynibem oraz 46,9% w grupie pacjentów otrzymujących placebo (Tab 21). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (Tab 22).

Tab. 21. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania niezależności od przetoczeń krwi.

Punkt końcowy	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	
		n	N	%	komparator	n	N		%
niezależność od przetoczeń krwi	COMFORT-I	14	34	41,2	placebo	15	32	46,9	0,641

¹ Pacjenci otrzymujący co najmniej 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, u których nie było potrzeby transfuzji krwi przez co najmniej 8 tygodni podczas leczenia.

Tab. 22. Skuteczność ruksolitynibu: niezależność od przetoczeń krwi. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka

Punkt końcowy	Kod badania	Porównanie	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
niezależność od przetoczeń krwi	COMFORT-I	ruksolitynib vs placebo	0,88 (0,51; 1,52)	p=0,641	-	-

4.2.5.1.9 Jakość życia

4.2.5.1.9.1 EORTC QLQ-C30

W badaniu COMFORT-I oraz COMFORT-II oceniono jakość życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Minimalna istotna różnica, wskazująca na istotność kliniczną wynosi 10 punktów dla ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

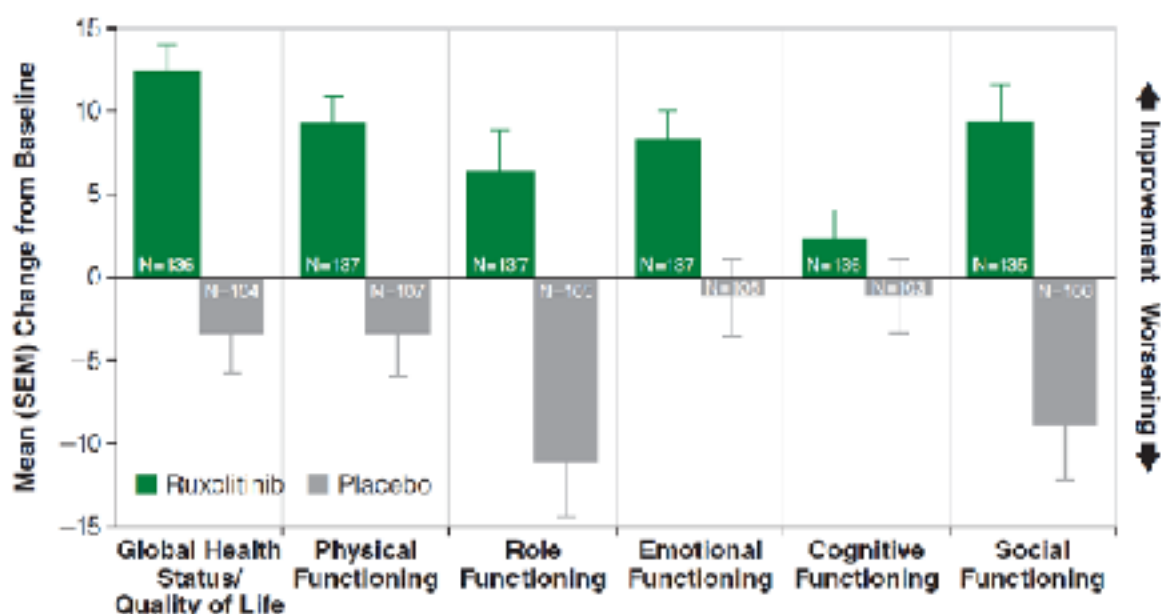
Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo pogorszenie. Przewagę ruksolitynibu nad placebo wykazano we wszystkich domenach ($p < 0,001$) poza funkcjonowaniem kognitywnym ($p = 0,06$). W obrębie domen: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach oraz funkcjonowanie społeczne wykazano co najmniej 10-punktową przewagę ruksolitynibu w porównaniu z placebo, świadczącą o istotności klinicznej wyniku (Ryc. 3).

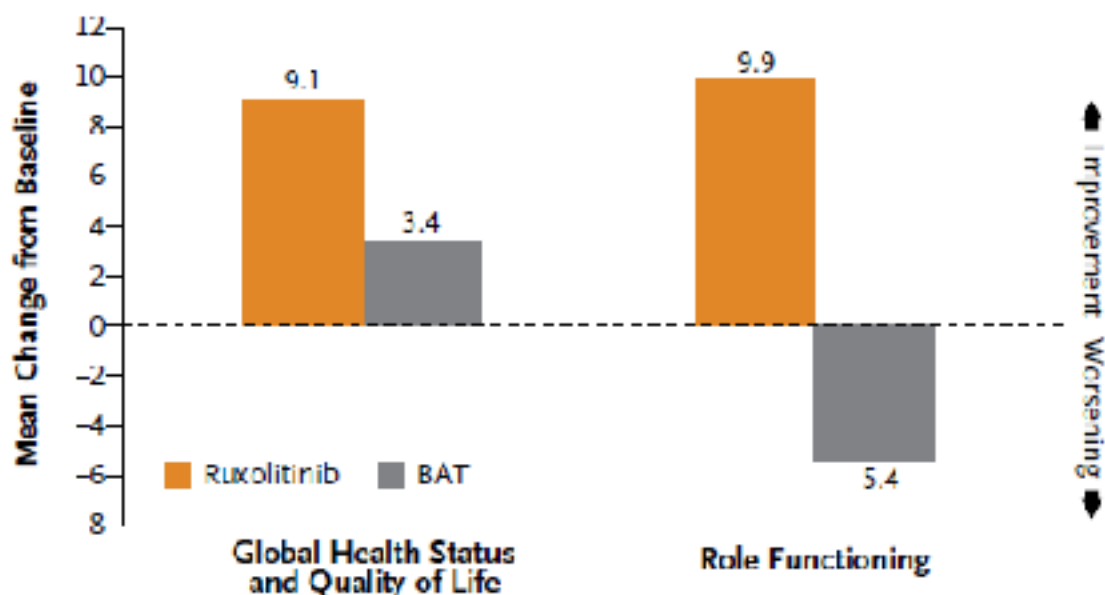
Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Podczas badania COMFORT-II w grupie leczonych ruksolitynibem w porównaniu z leczonymi BAT odnotowano poprawę w dwóch domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia i funkcjonowanie w rolach - różnica pomiędzy ruksolitynibem a BAT wyniosła odpowiednio 5,4 i 14,8 pkt. (Ryc. 4). Ponadto w grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę wyników podskal objawowych (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu), podczas gdy w grupie BAT odnotowano pogorszenie. W grupie ruksolitynibu istotną klinicznie różnicę (ponad 10 pkt.) względem poziomu wyjściowego odnotowano w przypadku pytań dotyczących objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie (Ryc. 5).

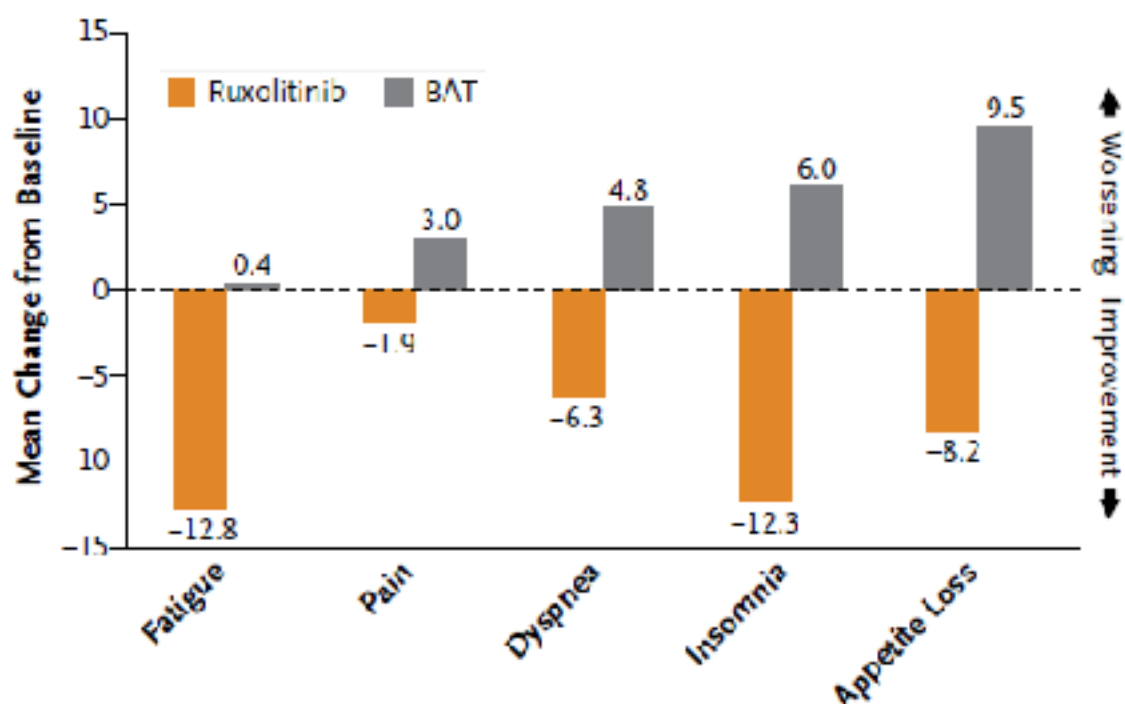
Ryc. 3. Średnia zmiana wyników dla poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-I (suplement Verstovsek 2012⁸).



Ryc. 4. Średnia zmiana ogólnego wyniku oraz domeny dotyczącej funkcjonowania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (Harrison 2012¹³).



Ryc. 5. Średnia zmiana wyników wybranych skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (Harrison 2012¹³).

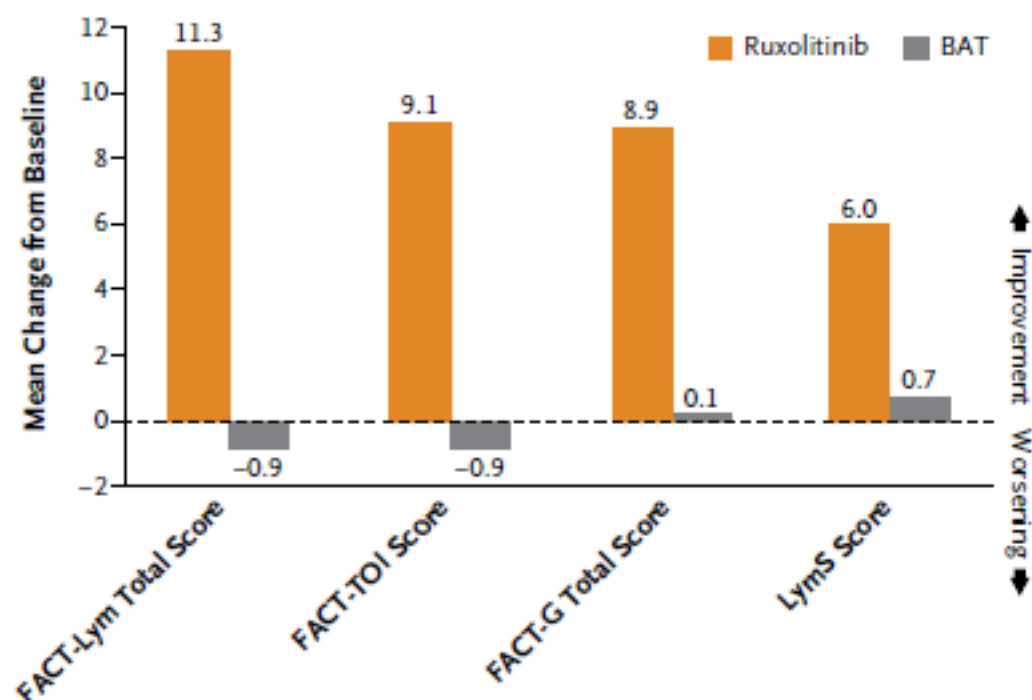


4.2.5.1.9.2 FACT-Lym

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT wykazano poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem FACT-Lym (Ryc. 6). Największą średnią zmianę w grupie leczonych ruksolitynibem odnotowano dla całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym (11,3 vs -0,9 w grupie leczonych BAT) oraz wskaźnika TOL, stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego i funkcjonowania oraz podskali LymS (9,1 vs -0,9 w grupie leczonych BAT).

Ryc. 6. Średnia zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza FACT-Lym, wskaźnika TOI oraz wyników podskal: FACT-G i LymS (Harrison 2012¹³).

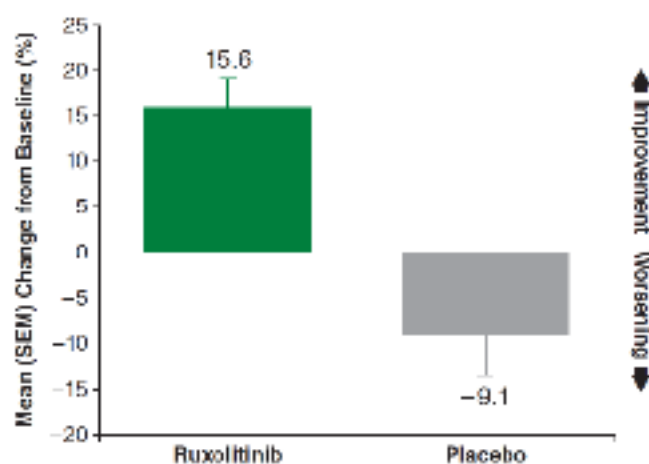


4.2.5.1.9.3 Skala na silenia zmęczenia PROMIS

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-1 ocena wpływu zmęczenia na stan chorego w skali PROMIS FS wykazała poprawę w grupie ruksolitynibu i pogorszenie w grupie placebo (Ryc. 7). Różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna ($p < 0,0001$), na korzyść ruksolitynibu.

Ryc. 7. Średnia procentowa zmiana wyników kwestionariusza PROMIS Fatigue Scale w badaniu COMFORT-1 (suplement Verstovsek 2012⁸).

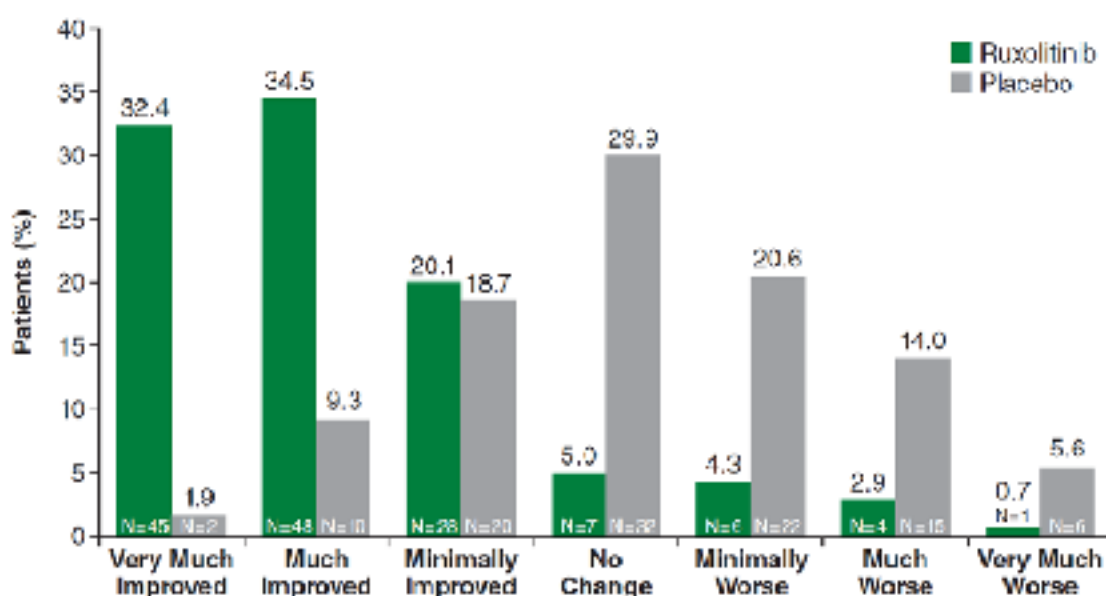


4.2.5.1.9.4 Skala PGIC

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-1 przeprowadzono ocenę ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia chorego (w tym przypadku odczuwanych objawów choroby) za pomocą skali PGIC. Pacjenci leczeni ruksolitynibem znacząco częściej wybierali odpowiedzi wskazujące na poprawę w zakresie odczuwanych objawów niż pogorszenia w porównaniu z grupą otrzymujących placebo (test chi-kwadrat $p < 0,0001$, obliczenia własne; Ryc. 8).

Ryc. 8. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego wg skali PGIC w 24. tyg. leczenia w badaniu COMFORT-1 (suplement Verstovsek 2012⁸).



4.2.5.2 Ocena bezpieczeństwa

4.2.5.2.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W Tab. 23 zestawiono dane dotyczące częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, bez wyróżnienia typu zaburzeń oraz ich nasilenia. Ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych nie różniło się znacząco między grupą ruksolitynibu a grupami kontrolnymi (Tab. 24).

Tab. 23. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Punkt końcowy	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	
		n	N	%	komparator	n	N		%
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	COMFORT-I	8	155	5,2	placebo	8	151	5,3	1,00
	COMFORT-II	12	146	8,0	BAT	4	73	5,0	0,587

Tab. 24. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Kod badania	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	COMFORT-I	0,97 (0,38; 2,53)	p=0,957	-	-
	COMFORT-II	1,60 (0,51; 5,01)	p=0,420	-	-

4.2.5.22 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Informację na temat ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE - ang. *Serious Adverse Events*), występujących u $\geq 2\%$ pacjentów, z wyszczególnieniem rodzaju zaburzeń, podano w publikacji badania COMFORT-II (Tab. 25). Najczęściej raportowanym SAE była anemia, której ryzyko wystąpienia nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą BAT (RR=1,17; 95%CI: 0,31; 4,38). Także w przypadku pozostałych SAE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy grupami.

Tab. 25. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu COMFORT II. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib			Grupa kontrolna				p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	komparator	n	N	%			
anemia	7	146	4,8	BAT	3	73	4,1	1,000	1,17 [0,31; 4,38]; p=0,819	-
ból brzucha	3	146	2,1	BAT	1	73	1,4	1,000	1,50 [0,16; 14,17]; p=0,723	-
duszności	2	146	1,4	BAT	3	73	4,1	0,336	0,33 [0,06; 1,95]; p=0,223	-
gorączka	3	146	2,1	BAT	1	73	1,4	1,000	1,50 [0,16; 14,17]; p=0,723	-
krwotok otrzewnowy	0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 [0,00; 2,07]; p=0,137	-
niewydolność oddechowa	0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 [0,00; 2,07]; p=0,137	-
rogowacenie słoneczne	0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 [0,00; 2,07]; p=0,137	-
wodobrzusze	0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 [0,00; 2,07]; p=0,137	-
zapalenie płuc	1	146	0,7	BAT	4	73	5,5	0,043	0,13 [0,01; 1,10]; p=0,061	-
żylaki przełyku	3	146	2,1	BAT	0	73	0,0	0,552	3,52 [0,18; 67,33]; p=0,403	-

4.2.5.23 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W Tab. 26 zestawiono zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń krwi i układu chłonnego, raportowane w przebiegu badań COMFORT-I i COMFORT-II.

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia:

- anemii ogółem oraz anemii 3 lub 4 stopnia nasilenia (odpowiednio RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19 oraz RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41},
- neutropenii ogółem oraz neutropenii 3. lub 4. stopnia nasilenia (odpowiednio RR=4,71; 95%CI: 2,01; 11,02 i RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55},
- trombocytopenii ogółem (RR=2,29; 95%CI: 1,76; 2,97}.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a placebo.

Średnia liczba przetoczeń krwi w miesiącu podczas badania COMFORT-I w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib wyniosła 0,92, a w grupie otrzymujących placebo 0,75.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

Terapia ruksolitynibem wiązała się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia trombocytopenii ogółem w porównaniu z terapią BAT (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44}. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, dotyczących zaburzeń krwi i układu chłonnego, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych BAT. Prawdopodobieństwo transfuzji krwi było podobne w obu grupach.

W trakcie badania COMFORT-II w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib średnio w miesiącu wykonano 0,86 transfuzji krwi, a w grupie otrzymujących BAT 0,91 transfuzji.

Tab. 26. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia krwi i układu chłonnego. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
anemia											
ogółem	COMFORT-I	149	155	96,1	placebo	131	151	86,8	0,003	1,11 (1,03; 1,19) p=0,004	0,09 (0,03; 0,16) p=0,003
	COMFORT-II	141	146	96,6	BAT	66	70	94,3	0,482	1,02 (0,96; 1,09) p=0,471	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	70	155	45,2	placebo	29	151	19,2	<0,001	2,35 (1,62; 3,41) p<0,001	0,26 (0,16; 0,36) p<0,001
	COMFORT-II	62	146	42,5	BAT	22	70	31,4	0,119	1,35 (0,91; 2,00) p=0,134	-
neutropenia											
ogółem	COMFORT-I	29	155	18,7	placebo	6	151	4,0	<0,001	4,71 (2,01; 11,02) p<0,001	0,15 (0,08; 0,22) p<0,001
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	11	155	7,1	placebo	3	151	2,0	0,052	3,57 (1,02; 12,55) p=0,047	0,05 (0,005; 0,10) p=0,030
trombocytopenia											
ogółem	COMFORT-I	108	155	69,7	placebo	46	151	30,5	<0,001	2,29 (1,76; 2,97) p<0,001	0,39 (0,29; 0,495) p<0,001
	COMFORT-II	99	146	67,8	BAT	20	69	29,0	<0,001	2,34 (1,59; 3,44) p<0,001	0,39 (0,26; 0,52) p<0,001
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	20	155	12,9	placebo	2	151	1,3	<0,001	9,74 (2,32; 40,96) p=0,002	0,12 (0,06; 0,17) p<0,001
	COMFORT-II	15	146	10,3	BAT	5	69	7,2	0,618	1,42 (0,54; 3,74) p=0,481	-

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
krwawienie stopnia 3. lub 4.	COMFORT-I	6	155	3,9	placebo	5	151	3,3	1,000	1,17 [0,36; 3,75] p=0,793	-
podbiegnięcia krwawe											
ogółem	COMFORT-I	35	155	22,6	placebo	22	151	14,6	0,072	1,55 [0,96; 2,51] p=0,076	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	1	155	0,6	placebo	0	151	0	1,000	2,92 [0,12; 71,20] p=0,510	-
transfuzja co najmniej jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych	COMFORT-II	74	146	51,0	BAT	28	73	38,0	0,0847	1,32 [0,95; 1,84] p=0,100	-

4.2.5.2.4 Zaburzenia układu pokarmowego

W Tab. 27 zestawiono zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń układu pokarmowego. Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z placebo wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha ogółem (RR=0,25; 95%CI: 0,15; 0,42) oraz stopnia 3 lub 4 (RR=0,23; 95%CI: 0,08; 0,67). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą eksperymentalną a grupami kontrolnymi dla pozostałych zdarzeń niepożądanych wymienionych w Tab. 27.

Tab. 27. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu pokarmowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD(95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
biegunka											
ogółem	COMFORT-I	36	155	23,2	placebo	32	151	21,2	0,669	1,10 (0,72; 1,67) p=0,669	-
	COMFORT-II	34	146	23,3	BAT	9	73	12,3	0,054	1,89 (0,96; 3,72) p=0,066	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	3	155	1,9	placebo	0	151	0,0	0,248	6,82 (0,36; 130,94) p=0,203	-
	COMFORT-II	2	146	1,4	BAT	0	73	0,0	0,554	2,52 (0,12; 51,76) p=0,550	-
ból brzucha											
ogółem	COMFORT-I	16	155	10,3	placebo	62	151	41,1	0,000	0,25 (0,15; 0,42) p<0,001	-0,31 (-0,40; -0,21) p<0,001
	COMFORT-II	16	146	11,0	BAT	10	73	13,7	0,555	0,80 (0,38; 1,67) p=0,554	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	4	155	2,6	placebo	17	151	11,3	0,003	0,23 (0,08; 0,67) p=0,007	-0,09 (-0,14; -0,03) p=0,003
	COMFORT-II	5	146	3,4	BAT	2	73	2,7	1,000	1,25 (0,25; 6,29) p=0,787	-

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD(95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
nudności											
ogółem	COMFORT-I	23	155	14,8	placebo	29	151	19,2	0,309	0,77 (0,47; 1,27) p=0,311	-
	COMFORT-II	19	146	13,0	BAT	5	73	6,8	0,251	1,90 (0,74; 4,88) p=0,183	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	0	155	0,0	placebo	1	151	0,7	0,493	0,32 (0,01; 7,91) p=0,490	-
	COMFORT-II	1	146	0,7	BAT	0	73	0,0	1,000	1,51 (0,06; 36,62) p=0,800	-
wymioty											
ogółem	COMFORT-I	19	155	12,3	placebo	15	151	9,9	0,518	1,23 (0,65; 2,34) p=0,519	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	1	155	0,6	placebo	1	151	0,7	1,000	0,97 (0,06; 15,44) p=0,985	-
zaparcia	COMFORT-I	20	155	12,9	placebo	18	151	11,9	0,794	1,08 (0,60; 1,96) p=0,794	-

4.2.5.2.5 Zaburzenia układu nerwowego

Zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń układu nerwowego, raportowane podczas badań COMFORT-I i COMFORT-II, zestawiono w Tab. 28. Przyjmowanie ruksolitynibu w porównaniu z placebo wiązało się z prawie 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR=2,80; 95%CI: 1,29; 6,07) oraz około 2,5-krotnie większym prawdopodobieństwem zawrotów głowy (RR=2,24; 95%CI: 1,10; 4,55). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ruksolitynibem a grupami kontrolnymi.

Tab. 2B. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu nerwowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			komparator	Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%		n	N	%			
astenia											
ogółem	COMFORT-II	26	146	17,8	BAT	7	73	9,6	0,109	1,86 (0,85; 4,08) p=0,123	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-II	2	146	1,4	BAT	1	73	1,4	1,000	1,00 (0,09; 10,85) p=1,000	-
ból głowy											
ogółem	COMFORT-I	23	155	14,8	placebo	8	151	5,3	0,006	2,80 (1,29; 6,07) p=0,009	0,09 (0,03; 0,16) p=0,005
	COMFORT-II	15	146	10,3	BAT	3	73	4,1	0,190	2,50 (0,75; 8,36) p=0,137	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-II	2	146	1,4	BAT	0	73	0,0	0,554	2,52 (0,12; 51,76) p=0,550	-
zawroty głowy											
ogółem	COMFORT-I	23	155	14,8	placebo	10	151	6,6	0,021	2,24 (1,10; 4,55) p=0,025	0,08 (0,01; 0,15) p=0,019
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	1	155	0,6	placebo	0	151	0,0	1,000	2,92 (0,12; 71,20) p=0,510	-

4.2.5.2.6 Zaburzenia układu oddechowego

W Tab. 29 zestawiono zdarzenia niepożądane dotyczące układu oddechowego, zgłaszane w trakcie badania COMFORT-I i COMFORT-II. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ruksolitynibem a placebo bądź BAT.

Tab. 29. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu oddechowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.

Zdarzenie nie-pożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
duszności											
ogółem	COMFORT-I	27	155	17,4	placebo	26	151	17,2	0,963	1,01 [0,62; 1,65] p=0,963	-
	COMFORT-II	23	146	15,8	BAT	13	73	17,8	0,699	0,88 [0,48; 1,64] p=0,698	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	2	155	1,3	placebo	6	151	4,0	0,169	0,32 [0,07; 1,58] p=0,164	-
	COMFORT-II	1	146	0,7	BAT	3	73	4,1	0,109	0,17 [0,02; 1,57] p=0,118	-
kaszel											
ogółem	COMFORT-II	20	146	13,7	BAT	11	73	15,1	0,784	0,91 [0,46; 1,79] p=0,783	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-II	0	146	0,0	BAT	1	73	1,4	0,333	0,17 [0,01; 4,07] p=0,272	-
zapalenie nosogardła	COMFORT-II	23	146	15,8	BAT	10	73	13,7	0,689	1,15 [0,58; 2,29] p=0,690	-

4.2.5.2.7 Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego

Zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, zgłaszane w trakcie badań COMFORT-I i COMFORT-II przedstawiono w Tab. 30. Prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych zdarzeń nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupami kontrolnymi.

Tab. 30. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna komparator	Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%		n	N	%			
bóle pleców											
ogółem	COMFORT-II	14	146	9,6	BAT	8	73	11,0	0,751	0,88 (0,38; 1,99) p=0,750	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-II	3	146	2,1	BAT	0	73	0,0	0,552	3,52 (0,18; 67,33) p=0,403	-
bóle kończyn											
ogółem	COMFORT-II	17	146	11,6	BAT	3	73	4,1	0,083	2,83 (0,86; 9,36) p=0,088	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-II	1	146	0,7	BAT	0	73	0,0	1,000	1,51 (0,06; 36,62) p=0,800	-
bóle stawów											
ogółem	COMFORT-I	17	155	11,0	placebo	13	151	8,6	0,481	1,27 (0,64; 2,53) p=0,489	-
	COMFORT-II	18	146	12,3	BAT	5	73	6,8	0,250	1,80 (0,70; 4,66) p=0,225	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	3	155	1,9	placebo	1	151	0,7	0,623	2,92 (0,31; 27,79) p=0,351	-
	COMFORT-II	1	146	0,7	BAT	0	73	0,0	1,000	1,51 (0,06; 36,62) p=0,800	-

4.2.5.2.8 Zaburzenia ogólne

Zestawienie zaburzeń ogólnych występujących w trakcie badania COMFORT-I i COMFORT-II przedstawiono w Tab. 31. Terapia ruksolitynibem wiązała się z dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia wybroczyn (RR=2,02; 95%CI: 1,11; 3,67) w porównaniu z placebo. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą eksperymentalną a grupami kontrolnymi.

Tab. 31. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia ogólne. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
gorączka											
ogółem	COMFORT-I	17	155	11,0	placebo	11	151	7,3	0,264	1,51 [0,73; 3,11] p=0,268	-
	COMFORT-II	20	146	13,7	BAT	7	73	9,6	0,383	1,43 [0,63; 3,22] p=0,390	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	1	155	0,6	placebo	1	151	0,7	1,000	0,97 [0,06; 15,44] p=0,985	-
	COMFORT-II	3	146	2,1	BAT	0	73	0,0	0,552	3,52 [0,18; 67,33] p=0,403	-
obrzęki obwodowe											
ogółem	COMFORT-I	29	155	18,7	placebo	34	151	22,5	0,411	0,83 [0,53; 1,29] p=0,411	-
	COMFORT-II	32	146	21,9	BAT	19	73	26,0	0,498	0,84 [0,51; 1,38] p=0,495	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	0	155	0,0	placebo	2	151	1,3	0,243	0,19 [0,01; 4,03] p=0,290	-
	COMFORT-II	0	146	0,0	BAT	0	73	0,0	-	-	-
świąd skóry	COMFORT-II	7	146	4,8	BAT	9	73	12,3	0,043	0,39 [0,15; 1,00] p=0,051	-

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	Ruksolitynib			Grupa kontrolna			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p	
		n	N	%	komparator	n	N				%
zmęczenie											
ogółem	COMFORT-I	39	155	25,2	placebo	51	151	33,8	0,099	0,74 (0,52; 1,06) p=0,101	-
	COMFORT-II	18	146	12,3	BAT	6	73	8,2	0,359	1,50 (0,62; 3,62) p=0,367	-
stopień 3. lub 4.	COMFORT-I	8	155	5,2	placebo	10	151	6,6	0,587	0,78 (0,32; 1,92) p=0,588	-
	COMFORT-II	1	146	0,7	BAT	0	73	0,0	1,000	1,51 (0,06; 36,62) p=0,800	-
wybroczyny	COMFORT-I	29	155	18,7	placebo	14	151	9,3	0,018	2,02 (1,11; 3,67) p=0,0212	0,09 (0,02; 0,18) p=0,016

4.2.6 Wyniki obserwacji długoterminowych z badań COMFORT

Publikacje z rozszerzonej fazy badania COMFORT-I dotyczą 2-letniego (mediana 102 tyg.)^{9,10} i 3-letniego (mediana 149 tyg.)^{11,12} okresu obserwacji, razem z fazą randomizowaną.

Również w publikacji z rozszerzonej fazy badania COMFORT-II prezentowane są wyniki z 2-letniego (mediana 112 tyg.) i 3-letniego (mediana 151 tyg.) okresu obserwacji, razem z fazą randomizowaną.¹⁵

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z placebo oraz najlepszą dostępną terapią (BAT) po 2-letnim i 3-letnim okresie obserwacji pacjentów w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. W przedłużonych fazach badań wszyscy pacjenci otrzymywali ruksolitynib w schemacie otwartym. Analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono w grupach zgodnych z randomizacją.

Liczbę pacjentów, którzy zostali włączeni do faz rozszerzonych badań COMFORT-I i COMFORT-II przedstawiono w tabeli poniżej. Wśród pacjentów, którzy w badaniu COMFORT-II przeszli z terapii BAT na leczenie ruksolitynibem 42% (19 z 45) w fazie randomizowanej badania nie przyjmowało leczenia skierowanego na mielofibrozę, a 58% (26 z 45) przyjmowało leczenie aktywne, w tym 18 stosowało hydroksymocznik.

Tab. 32. Liczba pacjentów biorących udział w rozszerzonej fazie badania COMFORT-I i COMFORT-II.^{9,11,15}

Okres obserwacji	Grupa ruksolitynibu*	Grupa kontrolna*
Badanie COMFORT-I		
mediana 102 tyg.	100 z 155 osób zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (64%)	111 z 154 osób zrandomizowanych do grupy placebo (74%); mediana czasu do przejścia na terapię ruksolitynibem wyniosła 41 tyg.;
mediana 149 tyg. (zakres 19-175 tyg.)	77 osób (49,7% grupy ruksolitynibu) mediana czasu przyjmowania ruksolitynibu wyniosła 145 tyg.	57 osób - 37% grupy placebo; 51,4% grupy pacjentów z grupy placebo, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem mediana czasu stosowanie ruksolitynibu wyniosła 105 tyg.
Badanie COMFORT-II		
rozpoczęcie fazy przedłużonej	106 z 146 osób zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (73%)	45 z 73 zrandomizowanych do grupy BAT (62%) mediana czasu przyjmowania BAT wyniosła 45 tyg.
mediana 151 tyg.	66 osób (45% grupy ruksolitynibu) mediana czasu przyjmowania ruksolitynibu wyniosła 136 tyg.	22 osób - 30,1% grupy BAT; 48,9% grupy pacjentów z grupy BAT, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem
* w fazie rozszerzonej wszyscy pacjenci otrzymywali ruksolitynib		

4.2.6.1 Ocena skuteczności

4.2.6.1.1 Zmniejszenie objętości śledziony

Badania COMFORT-I

Odsetek pacjentów leczonych ruksolitynibem, u których wystąpiło zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w jakimkolwiek momencie badania podczas 3-letniego okresu obserwacji wyniósł 59% (91 z 155 zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu). Średnia redukcja objętości śledziony u tych pacjentów po 96 i 144 tygodniach obserwacji utrzymała się na poziomie zbliżonym do obserwowanego po 24 tygodniach terapii (31,6%) i wyniosła odpowiednio 35% i 34,1% (Ryc. 9).

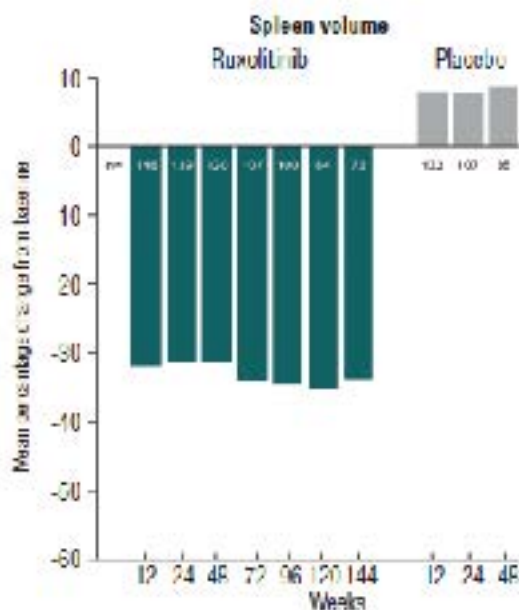
Pacjenci z grupy placebo, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem również doświadczyli wyraźnego zmniejszenia objętości śledziony. Po 2-latach obserwacji (mediana czasu terapii ruksolitynibem ok. 14 miesięcy), średnia procentowa redukcja objętości śledziony względem wartości w momencie przejścia na terapię ruksolitynibem wyniosła 30%, natomiast względem wartości wyjściowej na początku badania wyniosła 18%.

Badania COMFORT-II

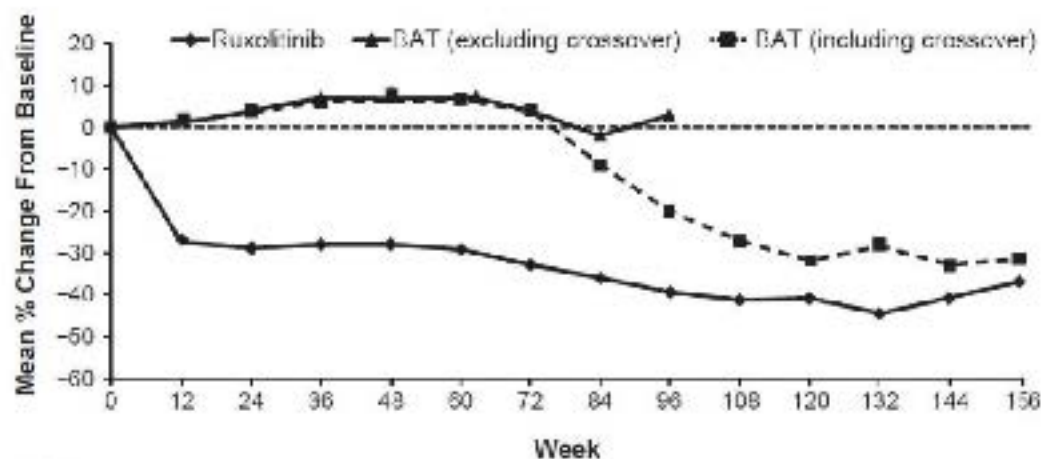
Podczas 3-letniej obserwacji zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ stwierdzono u 51% pacjentów stale przyjmujących ruksolitynib. Żaden pacjent z grupy BAT, który przeszedł na leczenie ruksolitynibem nie uzyskał odpowiedzi śledziony na leczenie.

Średnią procentową redukcją objętości śledziony obserwowaną u pacjentów w badaniu COMFORT-II podczas fazy randomizowanej i fazy przedłużonej badania przedstawia Ryc. 10. W grupie pacjentów z ramienia BAT, którzy otrzymali leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej badania odnotowano zmniejszenie objętości śledziony średnio o ok. 30%.

Ryc. 9. Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości początkowej podczas badania COMFORT-I w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej (Verstovsek 2015⁹).



Ryc. 10. Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowej podczas badania COMFORT-II w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej (Cervantes 2013¹⁵).



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
Ruxolitinib n =	146	138	125	118	110	102	93	79	61	49	58	46	60	16
BAT Excluding patients who crossed over to ruxolitinib n =	73	60	44	39	34	24	16	8	2	0	0	0	0	0
BAT Including patients who crossed over to ruxolitinib n =	73	60	48	41	38	20	23	20	16	16	14	15	13	8

4.2.6.12 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$

Mediana czasu trwania odpowiedzi śledziony na leczenie nie została osiągnięta po 2-letnim i 3-letnim okresie obserwacji, zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II.

Badanie COMFORT-I

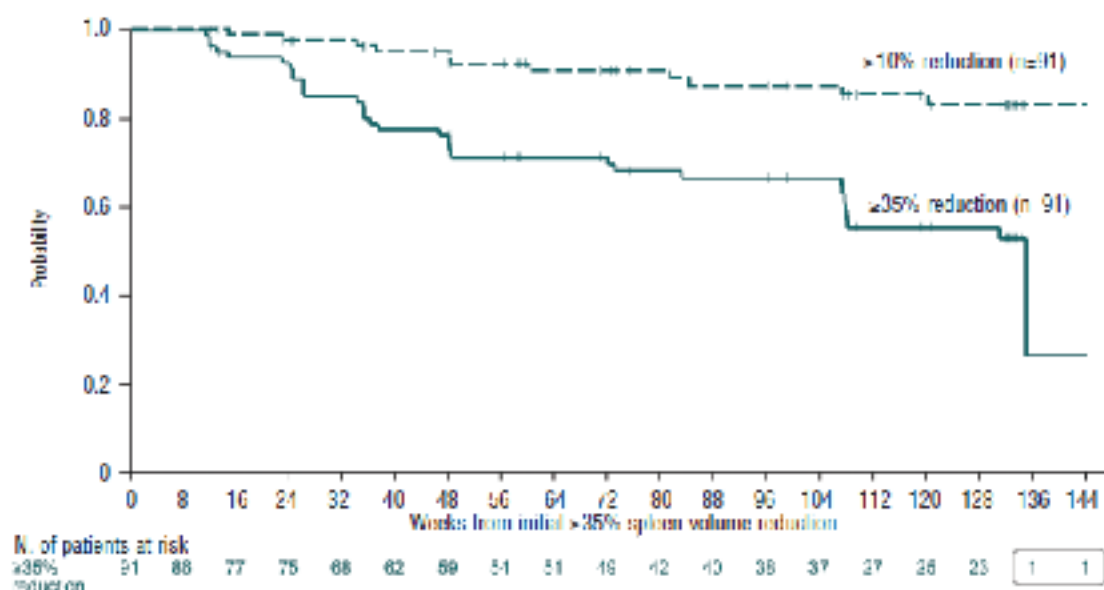
Wyniki fazy rozszerzonej wykazały, że w grupie pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 35% zmniejszenie objętości śledziony podczas terapii ruksolitynibem, 64% pacjentów utrzymało odpowiedź śledziony na leczenie przez co najmniej 2 lata (Ryc. 11).

Prawdopodobieństwo utrzymania $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony przez ponad 132 tyg. w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib wyniosło 0,53.

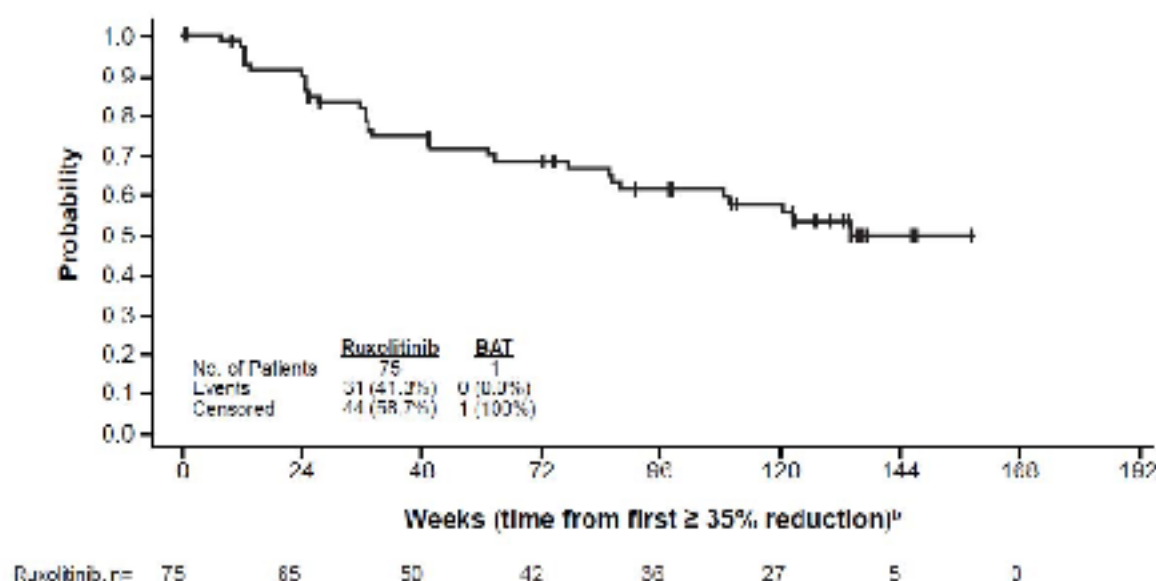
Badanie COMFORT-II

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziony na leczenie ruksolitynibem do 48 oraz 144 tyg. terapii, oszacowane metodą Kaplana-Meiera, wyniosło odpowiednio 73% (95%CI: 61%; 82%) i 50% (95%CI: 36%; 63%, Ryc. 12).

Ryc. 11. Czas trwania odpowiedzi śledziony na leczenie (zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$) wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (Verstovsek 2015¹¹).



Ryc. 12. Czas trwania odpowiedzi śledziona na leczenie (zmniejszenia objętości śledziona o $\geq 35\%$) podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II (Cervantes 2013¹⁵).



4.2.6.13 Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II przeżycie całkowite analizowano w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania. Przeżycie pacjentów mierzono od rozpoczęcia badania do ostatniej informacji o pacjencie. Dane pacjentów, którzy przegrali leczenie zaplanowane zgodnie z randomizacją nie podlegały cenzorowaniu.

Badanie COMFORT-I

Podczas 2-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I przeżycie całkowite było statystycznie istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,95, Tab. 20; Tab. 33; Ryc. 13). Ponieważ grupa ruksolitynibu i grupa placebo różniły się znacząco na początku badania wiekiem pacjentów, autorzy badania COMFORT-I przeprowadzili analizę przeżycia skorygowaną wiekiem, która wykazała nieznacznie mniejszą przewagę ruksolitynibu nad placebo w porównaniu z analizą bez korekty (HR=0,61; 95%CI: 0,37; 0,99; p=0,04).

Po 3-letnim okresie obserwacji (mediana 149 tyg.), różnica w przeżyciu całkowitym między grupą ruksolitynibu i grupą placebo nie była statystycznie istotna (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03; p=0,067; Tab. 33; Ryc. 14). Autorzy badania COMFORT-I przeprowadzili analizę eksploracyjną w celu zbadania wpływu na otrzymany HR przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy ruksolitynibu (efekt *crossover*) oraz dłuższego przyjmowania ruksolitynibu niż placebo w tej grupie (mediana czasu do przejścia z grupy placebo do grupy ruksolitynibu wyniosła 41 tyg.). Analiza przeżycia pacjentów w badaniu COMFORT-I oszacowana metodą RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*) wyka-

zała przewagę ruksolitynibu nad placebo pod względem poprawy całkowitego przeżycia (HR=0,36; 95%CI: 0,20; 1,04).

Badania COMFORT-II

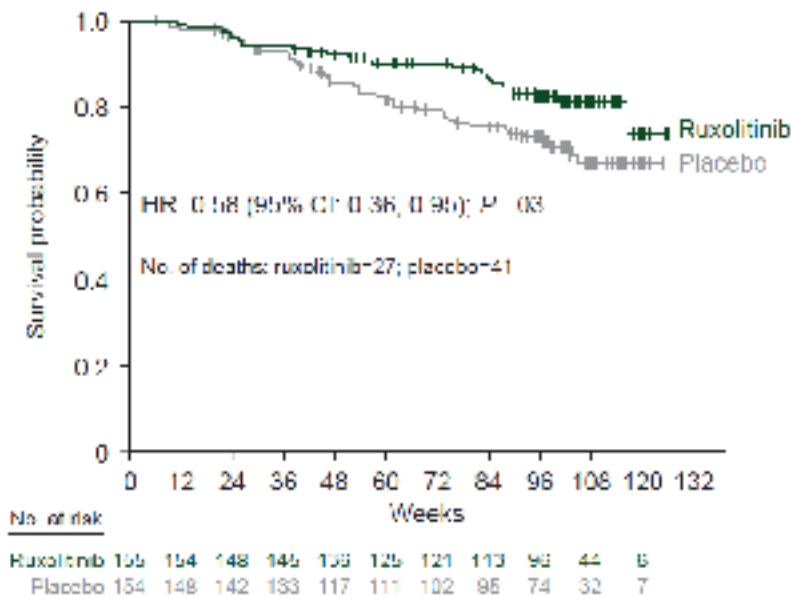
Dla 3-letniego okresu obserwacji przeżycie całkowite w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT było statystycznie większe (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85; Ryc. 15). Prawdopodobieństwo dożycia 144 tyg. terapii, oszacowane metodą Kaplana-Meiera, wyniosło 81% w grupie ruksolitynibu i 61% w grupie BAT. Ze względu na możliwość przechodzenia pacjentów z grupy BAT do grupy ruksolitynibu, powyższy wynik może nie odzwierciedlać w pełni różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy analizowanymi grupami.

Tab. 33. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka.

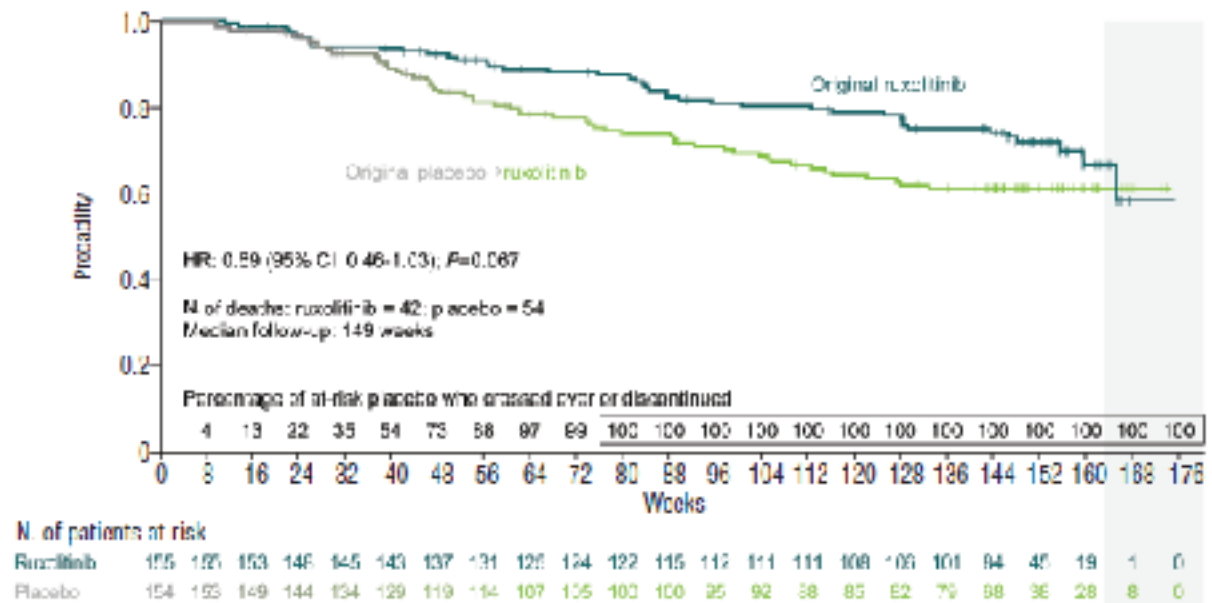
Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Interwencja	Zgon			HR*† (95%CI)	p*
				n	N	%		
COMFORT-I	Verstovsek 2013a ⁹	mediana 102 tyg.	ruksolitynib	27	155	17,4	0,58 (0,36; 0,95)	0,03
			placebo	41	154	26,6		
	Verstovsek 2015 ¹¹	mediana 149 tyg.	ruksolitynib	42	155	27,1	0,69 (0,46; 1,03)	0,067
			placebo	54	154	35,1		
COMFORT-II	Cervantes 2013 ¹⁵	mediana 151 tyg.	ruksolitynib	29	146	19,9	0,48 (0,28; 0,85)	0,009
			BAT	22	73	30,1		

* na podstawie publikacji źródłowej
† analizę przeżycia przeprowadzono w grupach zgodnych z randomizacją na początku badania COMFORT-I i COMFORT-II

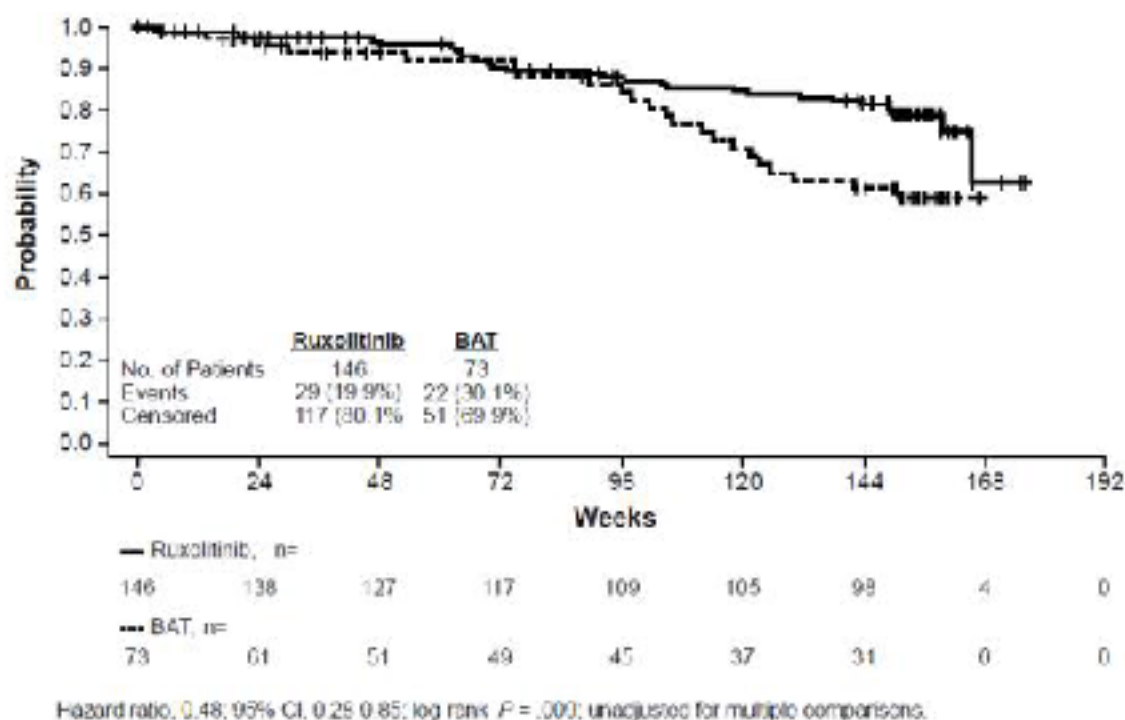
Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-1: ruxolitynib vs placebo – mediana czasu obserwacji 102 tyg. (Verstovsek 2013a⁹).



Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-1: ruxolitynib vs placebo – mediana czasu obserwacji 149 tyg. (Verstovsek 2015¹¹).



Ryc. 15. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-II: ruksolitynib vs BAT – mediana obserwacji 151 tyg. (Cervantes 2013¹⁵).



4.2.6.13.1 Analiza zbiorcza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów w badaniach COMFORT

W publikacji Vannucchi 2015³⁶ przedstawiono łączną analizę przeżycia pacjentów biorących udział w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 3 lata. Metaanaliza całkowitego przeżycia na podstawie danych z badań COMFORT została wcześniej zaplanowana i określona w protokole badania COMFORT-I.

W badaniach COMFORT ruksolitynib stosowało 301 pacjentów (COMFORT-I, n=155; COMFORT-II, n=146), a 227 pacjentów przyjmowało placebo (n=154) lub najlepszą dostępną terapię, BAT (n=73). Podczas okresu obserwacji, którego wyniki są uwzględnione w niniejszej analizie wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup kontrolnych a pozostający nadal w badaniu przeszli na leczenie ruksolitynibem (72% (n=111) pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo i 62% (n=45) pacjentów zrandomizowanych do grupy BAT). Mediana czasu do przejścia na terapię ruksolitynibem dla grupy placebo wyniosła 41 tyg, a dla grupy BAT wyniosła 75 tyg.

Analiza ITT danych z badań COMFORT dla 3-letniego okresu obserwacji wykazała przewagę ruksolitynibu w poprawie przeżycia całkowitego pacjentów z mielofibrozą w porównaniu z placebo lub BAT (HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01; **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Łącznie w badaniach COMFORT zmarło 24% (71 z 301) pacjentów z grupy ruksolitynibu i 33% pacjentów z grup kontrolnych (76 z 227). Po-

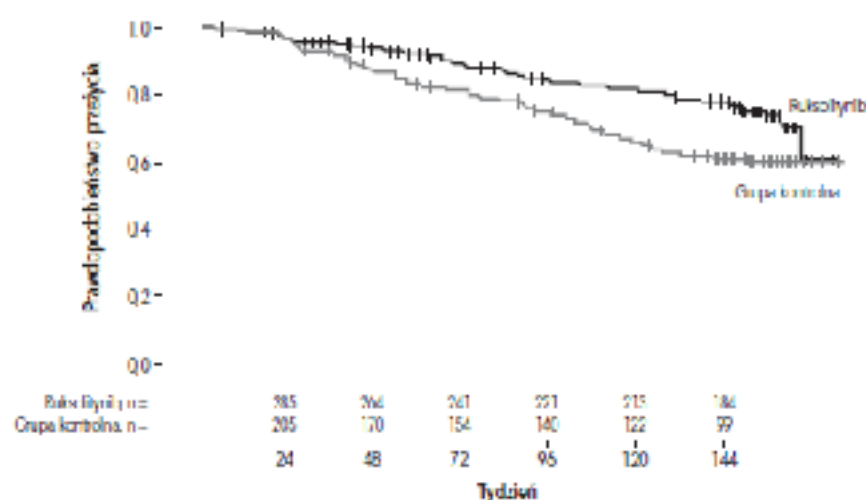
prawa przeżycia podczas terapii ruksolitynibem była widoczna niezależnie od grupy ryzyka wg IPSS. Przeżycie pacjentów wysokiego ryzyka w grupie ruksolitynibu było zbliżone do przeżycia pacjentów niższego ryzyka (pośrednie 2) z grupy kontrolnej (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Ponieważ pacjentom w badaniach COMFORT umożliwiono przejście z ramion kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem, wynik powyższej analizy może nie odzwierciedlać pełnej korzyści wynikającej z terapii ruksolitynibem pod względem poprawy całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną.

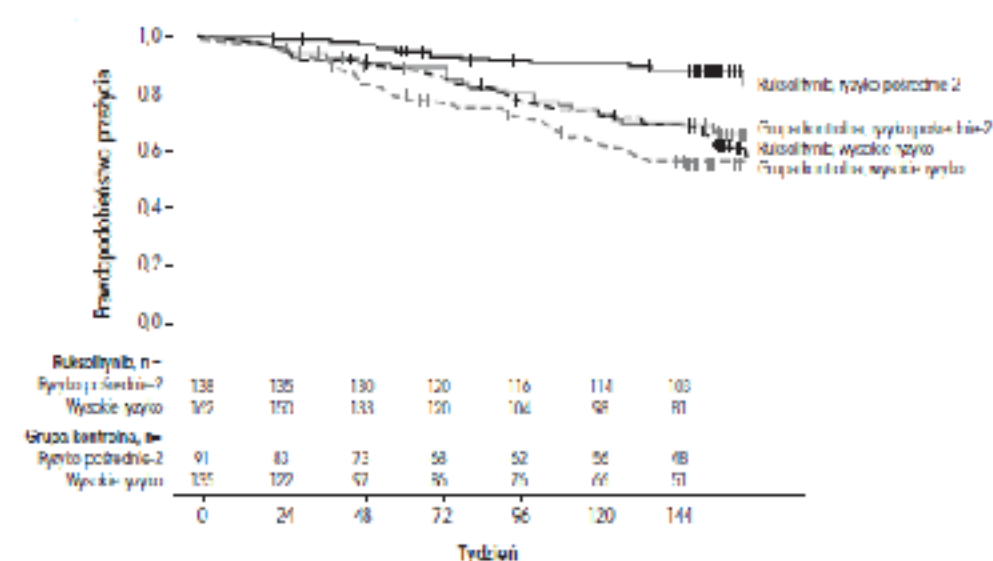
W celu wyeliminowania błędu spowodowanego *crossover*, analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono również metodą statystyczną RPSFT (ang. *rank-preserving structural failure time*). RPSFT jest akceptowaną metodą korygowania efektu *crossover* w randomizowanych badaniach. W metodzie RPSFT zostaje zachowana pierwotna definicja grup randomizowanych oraz zostaje określony bazujący na randomizacji szacunkowy efekt terapeutyczny skorygowany o błąd wynikający z przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy eksperymentalnej (aneks 8.19).

Analiza przeżycia z korektą wpływu *crossover* wskazała jeszcze większą przewagę ruksolitynibu nad grupą kontrolną (HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,63; Ryc. 22). Współczynnik całkowitego przeżycia 144 tygodni, oszacowany metodą Kaplana-Meier'a, wyniósł 78% w grupie ruksolitynibu, 61% w grupie kontrolnej (analiza ITT) oraz 31% w grupie kontrolnej po korekcie efektu *crossover*. Odpowiada to bezwzględnej redukcji ryzyka przy leczeniu ruksolitynibem o 17-47% w stosunku do chorych z grupy kontrolnej w 144. tygodniu leczenia.

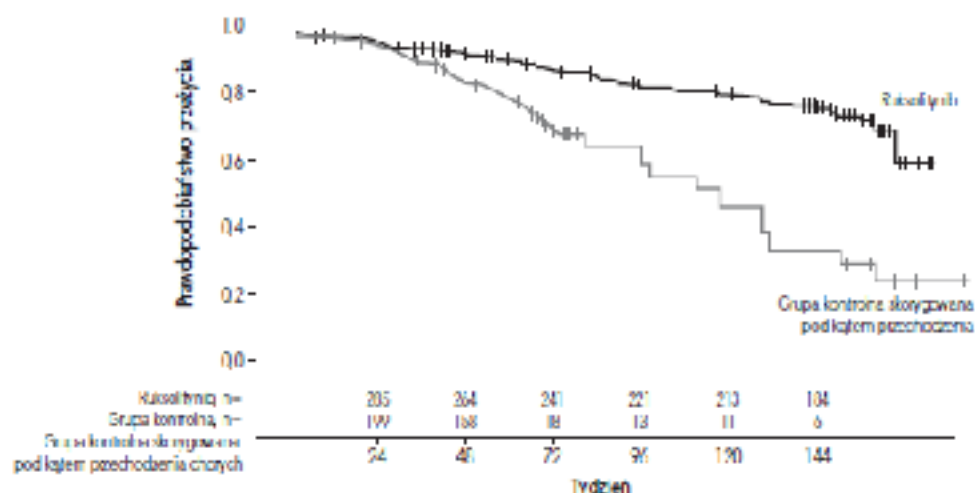
Ryc. 16. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza ITT; Vannucchi 2015³⁶).



Ryc. 17. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza w zależności od kategorii ryzyka wg IPSS; Vanmucchi 2015³⁶).



Ryc. 18. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza z korektą efektu crossover; Vanmucchi 2015³⁶).

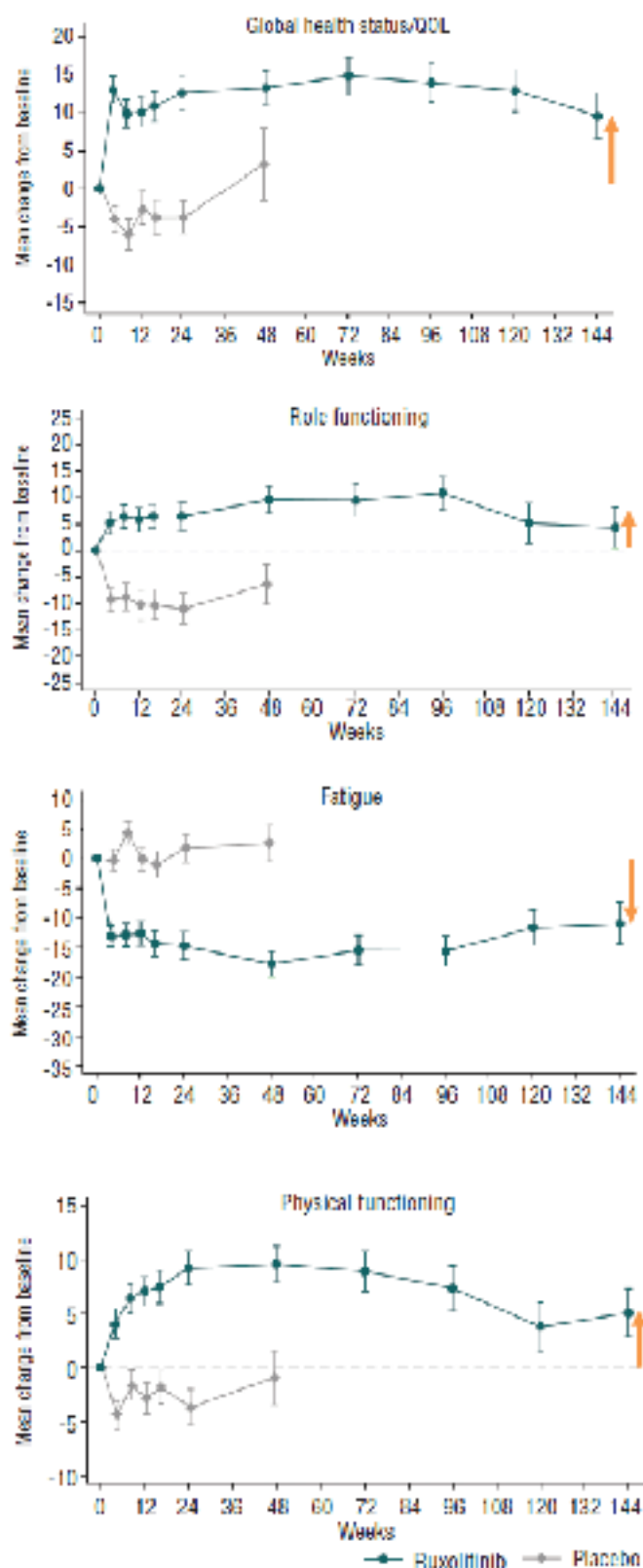


4.2.6.1.4 Jakość życia

Badania COMFORT-1

Wyniki z 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-1 wskazały na długotrwałą poprawę jakości życia podczas terapii ruksolitynibem, zarówno pod względem ogólnego stanu zdrowia oraz 3 domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie; Ryc. 19).

Ryc. 19. Średnie zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Strzałki wskazują poprawę jakości życia.



4.2.6.2 Ocena bezpieczeństwa

4.2.6.2.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Badania COMFORT-I

Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I w grupie ruksolitynibu wyniósł 9,7%. Odsetek pacjentów z grupy placebo, którzy po włączeniu do fazy rozszerzonej przerywali leczenie ruksolitynibem wyniósł 7,2%.

Badania COMFORT-II

Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II w grupie ruksolitynibu wyniósł 16,4%. Odsetek pacjentów z grupy BAT, którzy po włączeniu do fazy rozszerzonej przerywali leczenie ruksolitynibem wyniósł 13,3%.

4.2.6.2.2 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Badania COMFORT-I

Wyniki 2-letniego i 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I wskazują, że najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, wśród pacjentów kontynuujących leczenie ruksolitynibem, były trombocytopenia i anemia. Częstość występowania nowych przypadków anemii i trombocytopenii stopnia 3. i 4. wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu była największa podczas pierwszych 6-ciu miesięcy terapii i zmniejszała się wraz z wydłużaniem terapii (Ryc. 20).

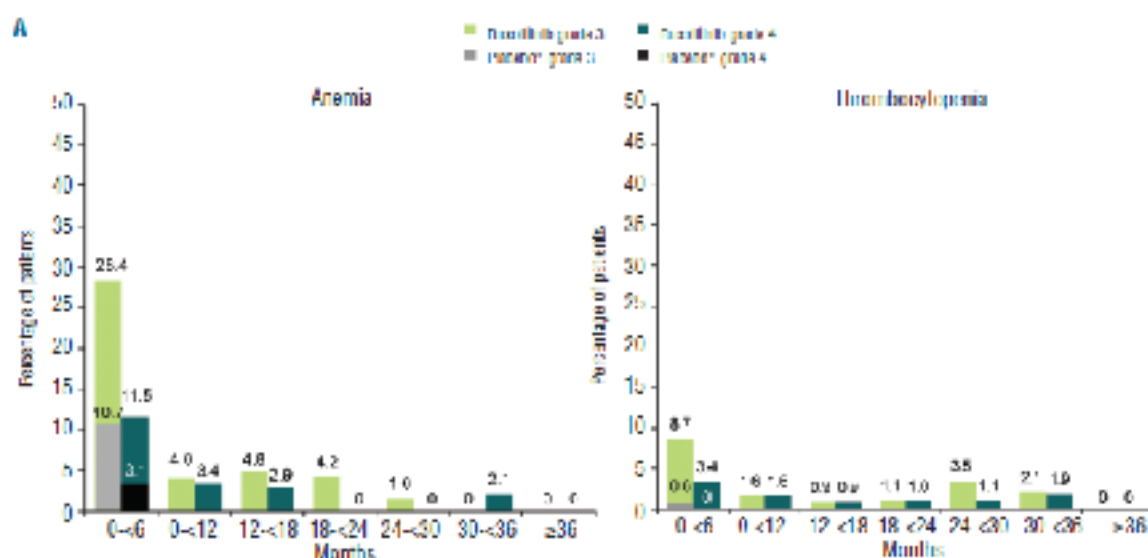
Podczas całego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I odnotowano 8 przypadków ostrej białaczki szpikowej: 4 w grupie pacjentów zrandomizowanych do ruksolitynibu oraz 4 w grupie pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, ale po rozpoczęciu przez tych pacjentów terapii ruksolitynibem.

Badania COMFORT-II

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ruksolitynibu i u pacjentów z grupy BAT, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej badania były anemia i trombocytopenia. Większość powyższych zdarzeń niepożądanych była 1 lub 2 stopnia nasilenia (Tab. 34). Poziom hemoglobiny u pacjentów z grupy ruksolitynibu spadł w ciągu pierwszych 12 tyg. terapii a następnie wzrósł i ustabilizował się na poziomie zbliżonym do poziomu wyjściowego, przed rozpoczęciem leczenia. Średni poziom płytek krwi u pacjentów leczonych ruksolitynibem w całym horyzoncie czasowym badania był niższy niż przed rozpoczęciem leczenia i pozostawał na stałym poziomie (Ryc. 21).

Podczas całego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II odnotowano 11 przypadków transformacji białaczkowej: 5 (3,4%) w grupie pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, 2 (2,7%) w grupie BAT podczas fazy randomizowanej oraz dodatkowe 4 (5,5%) w grupie BAT w fazie przedłużonej badania, po przejściu na leczenie ruksolitynibem.

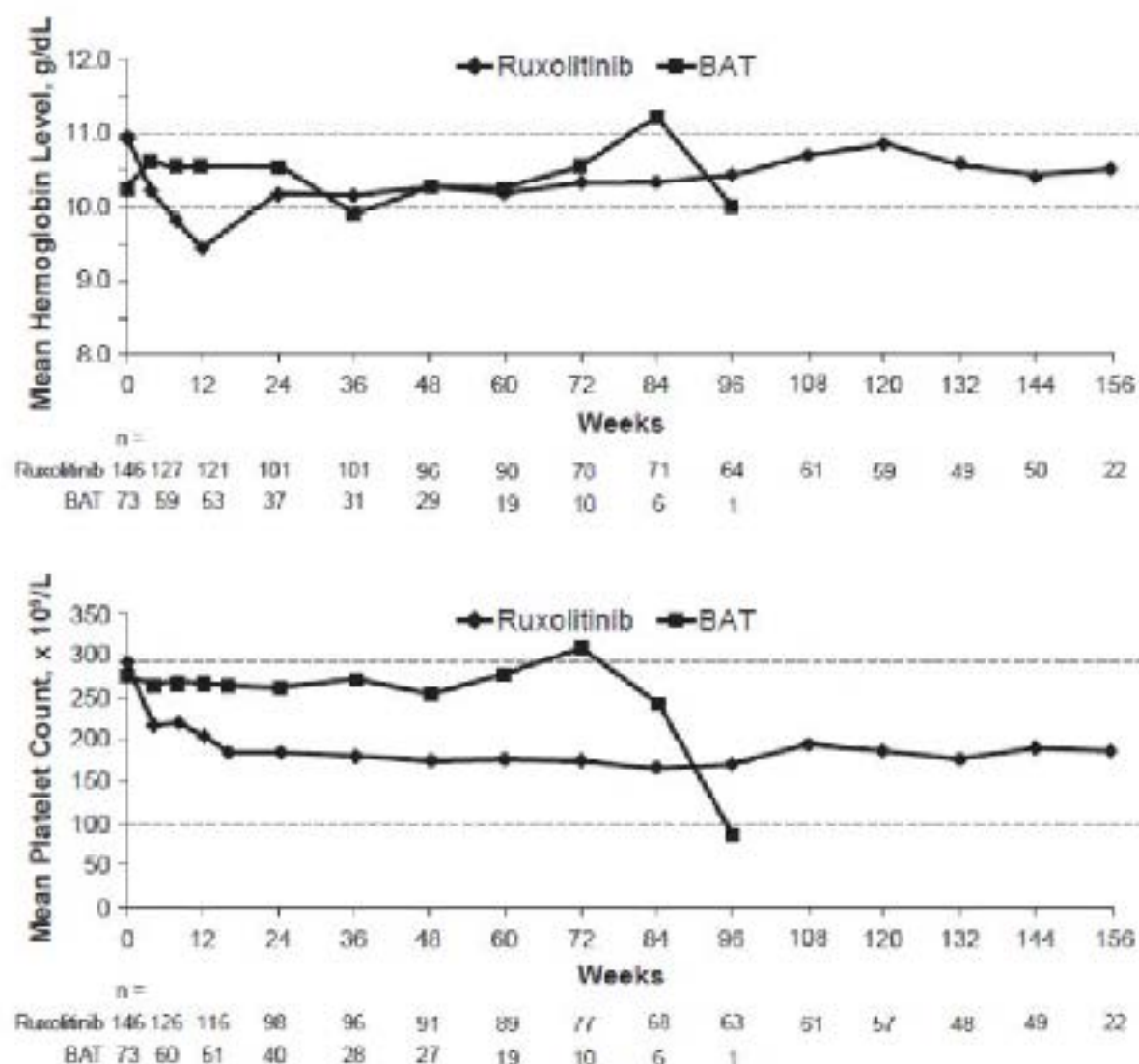
Ryc. 20. Częstość występowania anemii i trombocytopenii (nowe przypadki oraz pogorszenie istniejących do stopnia 3. lub 4.) w grupie ruksolitynibu i placebo w trakcie 3-letniej obserwacji badania COMFORT-I; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa placebo – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (Verstovsek 2015¹¹).



Tab. 34. Częstość występowania pogorszenia parametrów hematologicznych podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II w fazie randomizowanej i przedłużonej.

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib	BAT
	faza randomizowana + faza przedłużona; n (%) (N=146)	po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej; n (%) (N=45)
Obniżenie poziomu hemoglobiny we krwi		
ogółem	120 (82,2)	35 (77,8)
stopień 3. lub 4	62 (42,5)	20 (44,4)
Obniżenie poziomu leukocytów we krwi		
ogółem	33 (22,6)	11 (24,4)
stopień 3. lub 4	6 (4,1)	6 (13,3)
Obniżenie poziomu limfocytów we krwi		
ogółem	85 (58,2)	25 (55,6)
stopień 3. lub 4	40 (27,4)	10 (22,2)
Obniżenie poziomu neutrofilów we krwi		
ogółem	23 (15,8)	9 (20,0)
stopień 3. lub 4	11 (7,5)	7 (15,6)
Obniżenie poziomu płytek krwi		
ogółem	108 (74,0)	30 (66,7)
stopień 3. lub 4	19 (13,0)	11 (24,4)

Ryc. 21. Średni poziom hemoglobiny i płytek krwi u pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT podczas badania COMFORT-II; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa BAT – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (Cervantes 2013¹⁵).



4.2.6.23 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Badania COMFORT-I

W badaniu COMFORT-I, podczas 3-letniego okresu obserwacji, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi ruksolitynibu były: zmęczenie, biegunka, wybroczyny i obrzęk obwodowy (Tab. 35). Nie stwierdzono istotnych różnic w profilu niehematologicznych zdarzeń niepożądanych między fazą randomizowaną i fazą przedłużoną. Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych malała wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na lek.

Badania COMFORT-II

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II raportowane niehematologiczne zdarzenia niepożądane były przeważnie 1. lub 2. stopnia nasilenia. Profil zdarzeń niepożądanych nie różnił się między fazą randomizowaną i fazą przedłużoną (Tab. 36). Zaobserwowano, że częstość występowania poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w grupie ruksolitynibu zmniejsza się wraz w wydłużeniem ekspozycji na lek i jest mniejsza niż w grupie BAT.

Tab. 35. Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniu COMFORT-I podczas 3-letniego okresu obserwacji.

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib			
	0 do <12 mies. (N=155)	od 12 do 24 mies. (N=130)	od 24 do <36 mies. (N=103)	≥36 mies. (N=82)
wszystkie stopnie nasilenia łącznie				
zmęczenie	29,0	15,2	15,3	7,7
biegunka	27,8	6,7	10,8	3,9
wybroczyny	21,2	10,4	5,7	0
obrzęki obwodowe	21,3	8,4	12,6	0
duszność	19,2	10,2	2,9	3,3
zawroty głowy	18,1	10,4	3,0	3,5
bóle kończyn	18,0	6,2	4,2	3,3
ból głowy	16,6	5,1	2,7	0
mudności	16,6	6,8	5,1	5,9
zaparcie	14,5	8,6	10,1	9,0
ból brzucha	13,8	5,7	3,6	0
bezsennaść	13,8	5,7	3,7	0
wymioty	13,7	2,8	2,4	5,5
gorączka	13,5	7,3	8,5	2,9
kaszel	13,1	13,3	4,0	6,0
bóle stawów	11,8	5,8	6,6	6,3
infekcja dróg moczowych	10,5	6,7	7,7	6,0
infekcja górnych dróg oddechowych	7,7	11,1	4,0	3,2
3. i 4. stopień nasilenia				
zmęczenie	6,2	0,9	3,3	0
zapalenie płuc	5,6	3,6	3,5	0
ból brzucha	4,2	0	3,2	0

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib			
	0 do <12 mies. (N=155)	od 12 do 24 mies. (N=130)	od 24 do <36 mies. (N=103)	≥ 36 mies. (N=82)
ból stawów	2,1	0	0	0
biegunka	2,1	0	0	0
duszność	2,1	0,9	2,2	2,5
bóle kończyn	2,1	0	1,1	0
hiperurykemia	1,4	0,9	0	2,5
upadek	1,4	0,9	0	0
krwotok z przewodu pokarmowego	1,4	0,9	0	0
wstrząs septyczny	1,4	0	0	0
osłabienie mięśni	1,4	0	1,1	0
niedotlenienie	1,4	0	2,2	0
sepsa	0,7	1,7	2,2	0
krwawienie z nosa	0,7	1,7	0	0
ostra niewydolność nerek	0,7	0,9	2,2	2,4
ból w nadbrzuszu	0,7	0	2,2	0
zawał serca	0	0,9	0	4,8

Tab. 36. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu COMFORT-II podczas 3-letniego okresu obserwacji. Miara wyników: częstość na 100 pacjentolat terapii.

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana (N=146)	faza randomizowana + faza przedłużonej (N=146)	faza randomizowana (N=73)	po przejściu na terapię rukso- litynibem (faza przedłużona) (N=45)
Pacjentolata terapii	170,12	304,87	66,98	44,95
wszystkie stopnie nasilenia (stopnia 3. lub 4.) – częstość/100 pacjentolat terapii				
astenia	16,5 (2,4)	11,5 (1,6)	13,4 (1,5)	17,8 (2,2)
bezsennaść	5,3 (0)	3,9 (0)	10,5 (0)	8,9 (0)
biegunka	22,3 (1,2)	15,4 (0,7)	19,4 (0)	20 (0)
ból brzucha	10 (2,9)	6,6 (1,6)	19,4 (4,5)	6,7 (2,2)
ból głowy	10,6 (1,2)	6,9 (0,7)	6 (0)	15,6 (0)
ból kończyn	10 (0,6)	7,2 (0,3)	6 (0)	20 (0)

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana (N=146)	faza randomizowana + faza przedłużonej (N=146)	faza randomizowana (N=73)	po przejściu na terapię ruksolitynibem (faza przedłużona) (N=45)
ból pleców	10,6 [1,8]	7,5 [1,3]	14,9 [0]	6,7 [0]
ból stawów	11,2 [1,2]	8,9 [0,7]	10,5 [0]	13,3 [2,2]
duszność	14,1 [1,2]	11,2 [1,3]	22,4 [4,5]	20 [2,2]
gorączka	12,9 [1,8]	11,5 [1,3]	10,5 [0]	13,3 [0]
kaszel	12,9 [0]	10,5 [0]	17,9 [1,5]	11,1 [2,2]
krwawienie z nosa	7,6 [0]	5,2 [0,7]	7,5 [0]	11,1 [0]
mudności	12,3 [0,6]	8,9 [0,3]	10,5 [0]	8,9 [0]
obrzęk obwodowy	20 [0]	17,4 [0]	31,4 [1,5]	17,8 [2,2]
przyrost masy ciała	13,5 [1,8]	9,5 [1]	1,5 [0]	8,9 [0]
świąd	5,3 [0]	5,2 [0]	19,4 [0]	8,9 [0]
zapalenie nosogardła	15,9 [0]	11,8 [0]	14,9 [0]	8,9 [0]
zapalenie oskrzeli	10,6 [1,2]	11,5 [1,3]	9 [1,5]	6,7 [0]
zmęczenie	13,5 [0,6]	11,2 [0,7]	11,9 [0]	13,3 [2,2]

4.2.6.2.4 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Podczas badania COMFORT-II, w trakcie 3-letniej obserwacji, oceniano zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, zdefiniowane na podstawie wcześniej określonego lub potencjalnego szkodliwego działania ruksolitynibu. Do zdarzeń tych zaliczono: anemię, trombocytopenię, leukopenię, krwawienia, infekcje, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, podwyższony poziom transaminaz, zwiększone ciśnienie skurczowe krwi, wzrost masy ciała i wtórne nowotwory. Częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu malała wraz wydłużaniem czasu ekspozycji na ruksolitynib. Najwyższą częstość zdarzeń niepożądanych w tym anemii, trombocytopenii i infekcji ogółem raportowano podczas pierwszych 6 mies. badania (Tab. 37).

Tab. 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie ruksolitynibu w 6-ciu miesięcznych przedziałach czasowych podczas badania COMFORT-II.

Zdarzenie niepożądane	Ruksolitynib – faza randomizowana + faza przedłużona (%)						
	0-24 (N=146)	24-48. (N=134)	48-72 (N=116)	72-96 (N=101)	96-120 (N=93)	120-144 (N=81)	144-168 (N=72)
anemia	34,9	12,7	8,6	13,9	8,6	7,4	8,3
trombocytopenia	43,2	22,4	15,5	12,9	10,8	12,3	2,8
krwawienie ogółem	17,1	14,2	9,5	11,9	7,5	9,9	6,9
krwawienie z nosa	6,8	1,5	0,9	4,0	0,0	1,2	1,4
krwiak	5,5	4,5	3,4	1,0	0,0	2,5	1,4
infekcje ogółem	50,0	35,1	37,9	25,7	43,0	33,3	25,0
zapalenie oskrzeli	3,4	6,7	8,6	3,0	10,8	4,9	4,2
nieżyt żołądka i jelit	5,5	3,0	0,9	1,0	2,2	1,2	0,0
zapalenie nosogardła	13,7	5,2	7,8	4,0	10,8	3,7	4,2
infekcja dróg moczowych	4,8	2,2	5,2	4,0	5,4	3,7	2,8
przyrost masy ciała	8,2	8,2	5,2	5,0	2,2	0,0	0,0

4.2.6.2.5 Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem

Podczas przedłużonej fazy badań COMFORT-I i COMFORT-II raportowano nowe zdarzenia niepożądane lub nasilenie istniejących po zakończeniu terapii ruksolitynibem. Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych po zakończeniu terapii ruksolitynibem nie różniła się od częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowych podczas przyjmowania leku. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. po odstawieniu leczenia ruksolitynibem w badaniu COMFORT-I wyniosła 36% w grupie ruksolitynibu i 50% w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane podczas badania COMFORT-II po odstawieniu ruksolitynibu, włączając pacjentów z grupy BAT którzy przeszli do fazy przedłużonej badania, wyniósł około 30%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (14%) i trombocytopenia (10%).

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Włączone randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się dobrą oceną w skali Jadad (średnia z badań 4 pkt). Obniżona punktacja wynikała z braku podwójnego zaślepienia w badaniu COMFORT-IL. Przeprowadzenie badania COMFORT-II w otwartym schemacie było podyktowane zastosowaniem w grupie kontrolnej tzw. najlepszej dostępnej terapii (BAT), którą stanowiły komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Terapia była do- bierana przez badaczy indywidualnie dla każdego pacjenta, co uniemożliwiało przeprowadzenie zaślepienia.

Ograniczeniem analizy jest mała liczba randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny ruksolitynibu w mielofibrozie, spełniających warunki włączenia do raportu. Jednakże należy zwrócić uwagę, że mielofibroza należy do chorób rzadkich, tzn. występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 osób. Zarówno EMA jak i FDA nadały ruksolitynibowi status tzw. leku sierocego.^{32,33,34} Wobec powyższego przeprowadzenie randomizowa- nych badań klinicznych z udziałem większej populacji jest utrudnione. Zaznaczyć należy, że do obu badań włączono łącznie 528 pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwonicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, co jest stosunko- wo dużą populacją biorąc pod uwagę małą chorobowość mielofibrozy.

W obu włączonych badaniach ruksolitynibu pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% po 24 lub 48 tygodniach lecze- nia. Zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% stanowi zastępczy punkt koń- cowy (surogat), który do tej pory nie był oceniany jako punkt końcowy badania klinicz- nego. Powiększenie śledziony jest jednym z najważniejszych objawów dotyczących chorych w fazie pełnoobjawowej choroby, które wynika z pozaszpikowego krwiotwo- rzenia. Splenomegalia wiąże się z szeregiem powikłań m.in.: wodobrzuszem, utrudnie- niem pasażu jelitowego, uciskiem na rdzeń kręgowy, czy nadciśnieniem płucnym.³⁵ Po- większeniu śledziony towarzyszy również zespół objawów hematologicznych (tzw. ze- spół dużej śledziony) jak niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia. W badaniach ruksolitynibu wykazano wpływ zmniejszenia śledziony na istotne punkty końcowe takie jak przeżycie całkowite (OS) i jakość życia. W analizie wtórnej wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II (Vannucchi 2015³⁷) wykazano, że przeżycie całkowite pa- cjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziony podczas terapii ruksolityni- bem w przedziale 10-24%, 25-34%, 35-49% i powyżej 50% było statystycznie istotnie większe dla każdego z zakresów w porównaniu z pacjentami z redukcją objętości śle- dziony o maksymalnie 10% (rozdział 6.1.2.3). Natomiast wtórna analiza wyników bada- nia COMFORT-I (Mesa 2013b³⁸) wykazała, że zmniejszenie objętości śledziony o co naj- mniej 10% u stosujących ruksolitynib powodowało istotną poprawę jakości życia względem stanu początkowego zarówno w skali nasilenia zmęczenia, ogólnego wyniku

kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wskaźnika nasilenia objawów klinicznych ocenianym za pomocą kwestionariusza MFSAF oraz skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (skala PGIC). Poprawa jakości życia była proporcjonalna do stopnia zmniejszenia objętości śledziony.⁶² Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach dotyczył więc najważniejszego objawu klinicznego dotyczącego chorych na mielofibrozę, mającego wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe.

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II punkty końcowe typu *time-to-event* były punktami drugorzędowymi. Badania nie zostały zaprojektowane w celu wykrycia znamiennej różnicy pomiędzy terapią ruksolitynibem a terapią stosowaną w grupach kontrolnych w tych punktach końcowych. Ponadto analiza przeżycia całkowitego w obu badaniach była utrudniona, z uwagi na przejście pacjentów do grupy ruksolitynibu (ang. *cross-over*) w przypadku wystąpienia progresji choroby. Warty podkreślenia jest fakt, że w badaniu COMFORT-I terapię ruksolitynibem porównano z placebo. Ze względów etycznych faza randomizowana badania COMFORT-I nie mogła trwać zbyt długo by nie narażać pacjentów w grupie kontrolnej na skutki wynikające z braku aktywnego leczenia.

Ograniczeniem analizy jest brak możliwości oszacowania różnic między ruksolitynibem i interwencjami porównawczymi w niektórych punktach końcowych dotyczących jakości życia. W publikacjach źródłowych badań COMFORT-I i COMFORT-II dla punktów końcowych dotyczących jakości życia przedstawiono tylko procentową wartość zmiany w stosunku do wartości początkowych lub średnią zmianę, bez podania miar rozrzutu (SD lub SE) jak również czasem bez podania istotności statystycznej różnicy między grupami. W tych przypadkach zestawiono wyniki z poszczególnych badań i przeprowadzono analizę opisową.

W obu badaniach oceniono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności badanego leku i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badania klinicznego. Dodatkowymi punktami końcowymi była niezależność od przetoczeń krwi (badanie COMFORT-I) oraz jakość życia oceniana przez pacjenta (badanie COMFORT-I i COMFORT-II). Badania nie były zaprojektowane w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy w eksploracyjnych punktach końcowych pomiędzy terapią ruksolitynibem a grupami kontrolnymi. Wyniki eksploracyjnych punktów końcowych należy więc interpretować z ostrożnością.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (Jakavi®) w terapii mielofibrozy pierwotnej i mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej u pacjentów z grupy ryzyka po średniego 2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa artykułów znalezionych w powyższych bazach danych oraz rejestrów badań klinicznych.

Do dnia 20.10.2015 r. odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne ruksolitynibu (badanie COMFORT-I i badanie COMFORT-II) oraz 3 badania wtórne, w których oceniono skuteczność ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy (przegląd systematyczny przygotowany przez Cochrane Collaboration, przegląd systematyczny przygotowany przez CADTH pCODR *Expert Review Committee* oraz przegląd systematyczny Gu 2013).

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych* oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

6.1.1 Charakterystyka zakwalifikowanych badań pierwotnych

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym COMFORT-I interwencją porównawczą ruksolitynibu było placebo, natomiast w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą otwartą COMFORT-II komparatorem była najlepsza dostępna terapia (BAT). Na BAT w powyższym badaniu składały się brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Leki stosowane w ramach BAT były dobierane przez badaczy indywidualnie dla każdego pacjenta. U pacjentów otrzymujących BAT najczęściej stosowane były leki przeciwnowotworowe: hydroksymocznik (47%) oraz glikokortykosteroidy (16%). Pacjenci, którzy nie przyjmowali żadnej terapii stanowili 33%.

Badania zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowały się umiarkowaną oceną w skali Jadad - średnia z badań wyniosła 4 pkt. Obniżona punktacja wynikała z braku po-

dwójnego zaślepienia badania COMFORT-II. Oba badania zaplanowano w celu wykazania przewagi ruksolitynibu w porównaniu z grupami kontrolnymi (*superiority*).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach ruksolitynibu była redukcja objętości śledziony o co najmniej 35% po 24 tyg. (badanie COMFORT-I) i po 48 tyg. terapii (badanie COMFORT-II), stanowiąca odpowiedź śledziony na leczenie wg kryteriów grupy roboczej ds. badań i leczenia mielofibrozy IWG-MRT i ELN. Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu COMFORT-I były - zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$ do 24 tyg. badania, mierzonego za pomocą specyficznego dla choroby kwestionariusza (MFSAF v2.0.); zmiana wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) do 24 tyg. leczenia; przeżycie całkowite (OS); ocena bezpieczeństwa terapii, a w badaniu COMFORT-II - czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; przeżycie wolne od białaczki (LFS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS); ocena bezpieczeństwa terapii. Eksploracyjnymi punktami końcowymi w obu badaniach była ocena jako ść życia oraz dodatkowo w badaniu COMFORT-I niezależno ść od transfuzji krwi.

6.1.2 Wyniki zakwalifikowanych badań (fazy randomizowane + fazy przedłużone)

6.1.2.1 Ruksolitynib vs placebo (badanie COMFORT-I, N=309)

Redukcja objętości śledziony

Analiza skuteczności wykazała znamienne większą szansę uzyskania $\geq 35\%$ redukcji objętości śledziony (odpowiedź śledziony na leczenie) po 24 tygodniach terapii ruksolitynibem w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (RR=64,6; 95%CI: 9,1; 459,6; $p<0,001$). Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem odnotowano średnie zmniejszenie objętości śledziony o 32% względem wartości wyjściowej, podczas gdy w grupie placebo odnotowano średnie zwiększenie objętości śledziony o 8%. Odpowiedź na leczenie była długotrwała - prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie przez ponad 132 tyg. w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib wyniosło 53%. Łącznie podczas 3-letniego okresu obserwacji odpowiedź śledziony na leczenie, w jakimkolwiek momencie badania, odnotowano u 59% pacjentów w randomizowanych do grupy ruksolitynibu.

Wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (TSS)

Prawdopodobieństwo zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o co najmniej 50%, mierzonego za pomocą kwestionariusza MFSAF v2.0, było ponad ośmiokrotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (RR=8,66; 95%CI: 4,35; 17,25). Średnia poprawa TSS wyniosła 46,1% w grupie leczonych ruksolitynibem w porównaniu z średnim pogorszeniem TSS o 41,8% w grupie placebo. Różnica

między grupami pod względem zmiany TSS była istotna statystycznie ($p < 0,001$; analiza w podgrupie pacjentów dla których były dostępne wartości TSS na początku i po 24 tyg. badania).

Przeżycie całkowite

W badaniu COMFORT-I przeżycie całkowite analizowano w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania. W trakcie randomizowanej fazy badania (po 32 tyg. obserwacji) przeżycie całkowite nie różniło się znamienne między grupami. Po 3-letnim okresie obserwacji (mediana 149 tyg.), wykazano tendencję ruksolitynibu do zwiększania przeżycia całkowitego w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03; $p=0,067$). Brak znamiennej różnicy między grupami może wynikać z dość szybkiego przechodzenia pacjentów z grupy placebo do grupy ruksolitynibu (mediana czasu do przejścia pacjentów z grupy placebo do grupy ruksolitynibu wyniosła 41 tygodni), co w efekcie prowadzi do niedoszacowania rzeczywistego wpływu terapii ruksolitynibem na przeżycie.

Autorzy badania COMFORT-I przeprowadzili analizę eksploracyjną w celu zbadania wpływu *crossover* na otrzymany wynik. Analiza przeżycia pacjentów w badaniu COMFORT-I oszacowana metodą RPSFT (ang. *rank-preserving structural fail time*) wykazała przewagę ruksolitynibu nad placebo pod względem poprawy całkowitego przeżycia (HR=0,36; 95%CI: 0,20; 1,04).

Jakość życia

W badaniu COMFORT-I wykazano przewagę ruksolitynibu nad placebo w obrębie wszystkich domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 ($p < 0,001$) z wyjątkiem domeny funkcjonowania kognitywnego ($p=0,06$) oraz przewagę pod względem poprawy wyniku skali nasilenia zmęczenia PROMIS ($p < 0,0001$). Ponadto w obrębie domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach oraz funkcjonowanie społeczne wykazano co najmniej 10-punktową przewagę ruksolitynibu w porównaniu z placebo, świadczącą o istotności klinicznej wyniku. W skali PGIC, oceniającej ogólne wrażenie zmiany stanu chorego dotyczącego odczuwanych objawów choroby, pacjenci leczeni ruksolitynibem znamienne częściej wskazywali na poprawę w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących leczenia aktywnego ($p < 0,0001$).

Wyniki z 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I wskazały na długotrwałą poprawę jakości życia podczas terapii ruksolitynibem, zarówno pod względem ogólnego stanu zdrowia oraz 3 domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie fizyczne, zmęczenie).

Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych różnic między grupą otrzymujących ruksolitynib a otrzymujących placebo pod względem częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,06; 95%CI: 0,64; 1,76). Terapia ruksolitynibem w porównaniu z brakiem

aktywnego leczenia wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia głównie hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak:

- anemia (ogółem: RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; stopnia 3 lub 4.: RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41),
- neutropenia (ogółem: RR=4,71; 95%CI: 2,01; 11,02; stopnia 3 lub 4.: RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55),
- trombocytopenia (ogółem: RR=2,29; 95%CI: 1,76; 2,97; stopnia 3. lub 4.: RR=9,74; 95%CI: 2,32; 40,96).

Spośród pacjentów wyjściowo sklasyfikowanych jako zależni od transfuzji, niezależność uzyskać podobny odsetek pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (p=0,641).

Wymienione wyżej działania niepożądane dotyczące zaburzeń krwi i układu chłonnego zawarte są w ChPL Jakavi® wśród bardzo często występujących działań niepożądanych ruksolitynibu, które są wskazaniem do zmniejszenia dawki leku. Wystąpienie anemii, neutropenii lub trombocytopenii jest odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub wstrzymaniu podawania ruksolitynibu lub też, w uzasadnionych przypadkach, transfuzji krwi.³⁷ Podczas badania COMFORT-I stwierdzono, że najniższy poziom hemoglobiny u pacjentów stosujących ruksolitynib wystąpił od około 8 do 12 tyg. terapii a następnie wzrósł i ustabilizował się w 24. tyg. terapii na poziomie zbliżonym do poziomu wyjściowego, przed rozpoczęciem leczenia. Efekt ten zaobserwowano u większości pacjentów niezależnie od przeprowadzanych wcześniej transfuzji czerwonych krwinek i zmiany dawkowania.⁷ Ponadto w przedłużonej fazie badania COMFORT-I stwierdzono, że częstość przetoczeń krwi po 36 tyg. terapii spadła i była podobna do występującej w grupie placebo.⁹

Cytopenie, będące najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu COMFORT-I, są spodziewaną konsekwencją mechanizmu działania ruksolitynibu i nie stanowiły zaskoczenia dla badaczy. W konsekwencji tego, cytopenie występujące podczas terapii ruksolitynibem były skutecznie kontrolowane i rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia.

W przypadku niehematologicznych zdarzeń niepożądanych terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- bólu brzucha (ogółem: RR=0,25; 95%CI: 0,15; 0,42; stopnia 3. lub 4. RR=0,23; 95%CI: 0,08; 0,67),

oraz większym ryzykiem wystąpienia:

- bólu głowy (RR=2,80; 95%CI: 1,29; 6,07),
- zawrotów głowy (RR=2,24; 95%CI: 1,10; 4,55) oraz

- wybroczyn (RR=2,02; 95%CI: 1,11; 3,67)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu COMFORT-I w trakcie stosowania ruksolitynibu w porównaniu z placebo.

Podczas 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I nie stwierdzono istotnych różnic w profilu hematologicznych oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych między fazą randomizowaną i fazą przedłużoną. Częstość występowania hematologicznych oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych malała wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na ruksolitynib.

6.1.2.2 Ruksolitynib vs najlepsza dostępna terapia (BAT) (badanie COMFORT-II; N=219)

Redukcja objętości śledziony

Analiza skuteczności wykazała znamienne większą szansę uzyskania redukcji objętości śledziony o co najmniej 35% podczas terapii ruksolitynibem w porównaniu z BAT zarówno po 24 tygodniach (RR=45,8; 95%CI: 2,9; 733,2; $p<0,01$) jak i 48 tygodniach terapii (RR=40,8; 95%CI: 2,54; 653,85; $p<0,01$). Średnia zmiana objętości śledziony w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT była znamienne większa i wyniosła odpowiednio -29,2% vs 2,7% ($p<0,001$) po 24 tyg. oraz -30,1% vs 7,3% ($p<0,001$) po 48 tyg. leczenia.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi śledziony na leczenie wyniosła 12,3 (12,1-14,4) tyg. wśród pacjentów otrzymujących ruksolitynib. W grupie pacjentów leczonych BAT zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% wystąpiła tylko u jednego pacjenta po 12 tyg. terapii.

Odpowiedź na leczenie ruksolitynibem była długotrwała. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie do 48. oraz 144 tyg. terapii wyniosło odpowiednio 73% (95%CI: 61%; 82%) i 50% (95%CI: 36%; 63%, Ryc. 12}. Łącznie podczas 3-letniego okresu obserwacji odpowiedź śledziony na leczenie, w jakimkolwiek momencie badania, odnotowano u 51% pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu.

Przeżycie wolne od białaczki

U około 20% chorych na mielofibrozę dochodzi do transformacji białaczkowej, która jest główną przyczyną zgonu wśród tej populacji pacjentów.³⁹ W badaniu COMFORT-II nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu wolnym od białaczki (LFS) pomiędzy pacjentami przyjmującymi ruksolitynib a BAT. Podczas całego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II odnotowano 11 przypadków transformacji białaczkowej: 5 (3,4%) w grupie pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, 2 (2,7%) w grupie BAT podczas fazy randomizowanej oraz dodatkowe 4 (5,5%) w grupie BAT w fazie przedłużonej badania, po przejściu na leczenie ruksolitynibem.

Przeżycia wolne od progresji choroby

W badaniu COMFORT-II przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) 48 tygodni terapii nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych BAT (HR=0,81; 95%CI: 0,47; 1,39).

Przeżycia całkowite

W badaniu COMFORT-II przeżycie całkowite analizowano w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania. Podczas fazy randomizowanej badania nie stwierdzono znamiennej różnicy w całkowitym przeżyciu między grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych najlepszą dostępną terapią zarówno w 48 tyg. obserwacji (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49) jak i analizując rozszerzony okres obserwacji o medianie 61,1 tyg. (HR=1,01; 95%CI: 0,32; 3,24). Należy zaznaczyć, że analiza przeżycia całkowitego jest utrudniona z uwagi na przejście około 25% pacjentów z ramienia BAT do ramienia ruksolitynibu podczas randomizowanej fazy badania.

Podczas 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w grupie ruksolitynibu ani grupie BAT. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 151 tyg. przeżycie całkowite w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT było znamienne większe (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85). Prawdopodobieństwo dożycia 144. tyg. terapii, oszacowane metodą Kaplana-Meiera, wyniosło 81% w grupie ruksolitynibu i 61% w grupie BAT.

Odnaleziono abstrakt konferencyjny, w którym zaprezentowano dane dotyczące całkowitego przeżycia z 3,5-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II. Analiza ITT wykazała, że terapia ruksolitynibem skutkuje 42% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z BAT (HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,93). Prawdopodobieństwo przeżycia 3,5 roku wyniosło 71% w grupie ruksolitynibu i 54% w grupie BAT (p=0,02).³⁹

Jakość życia

W grupie leczonych ruksolitynibem w porównaniu z leczonymi BAT odnotowano poprawę w dwóch domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia i funkcjonowanie w rolach - różnica pomiędzy ruksolitynibem a BAT wyniosła odpowiednio 5,4 i 14,8 pkt. Ponadto w grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę wyników podskal objawowych (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu), podczas gdy w grupie BAT odnotowano pogorszenie. W przypadku pytań dotyczących objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie różnica między grupami była istotna klinicznie (ponad 10 pkt.).

Ponadto w grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem FACT-Lym. Największą średnią zmianę w grupie leczonych ruksolitynibem odnotowano dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-Lym (11,3 vs -0,9 w grupie leczonych BAT) oraz wskaźnika TOI, stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen

dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania oraz podskali LymS (9,1 vs -0,9 w grupie leczonych BAT).

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia ruksolitynibem w porównaniu z terapią BAT nie różniła się ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,60; 95%CI: 0,51; 5,01). Najczęściej raportowanym w grupie ruksolitynibu ciężkim zdarzeniem niepożądanym była anemia, jednakże ryzyko wystąpienia anemii oraz pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy grupami. Pod względem hematologicznych zdarzeń niepożądanych terapia ruksolitynibem wiązała się z istotnie większym prawdopodobieństwem wystąpienia trombocytopenii ogółem w porównaniu z terapią BAT (RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych, hematologicznych i niehematologicznych, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczonych ruksolitynibem a grupą leczonych BAT.

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ruksolitynibu i u pacjentów z grupy BAT, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej badania były anemia i trombocytopenia. Większość powyższych zdarzeń niepożądanych była 1 lub 2 stopnia nasilenia. W badaniu COMFORT-II częstość występowania zarówno hematologicznych jak i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych malała wraz z wydłużeniem czasu ekspozycji na lek.

6.1.2.3 Analiza zbiorcza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów w badaniach COMFORT

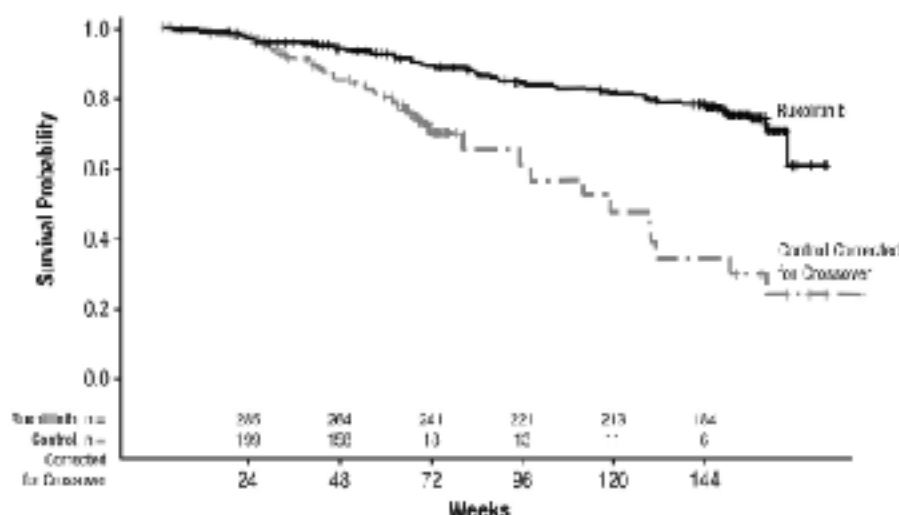
Zbiorcza analiza ITT przeżycia pacjentów biorących udział w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II (Vannucchi 2015³⁵) dla 3-letniego okresu obserwacji wykazała przewagę ruksolitynibu w poprawie przeżycia całkowitego pacjentów z mielofibrozą w porównaniu z placebo lub BAT (HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01). Łącznie w badaniach COMFORT zmarło 24% (71 z 301) pacjentów z grupy ruksolitynibu i 33% pacjentów z grup kontrolnych (76 z 227).

Ponieważ pacjentom w badaniach COMFORT umożliwiono przejście z ramion kontrolnych do grup leczonych ruksolitynibem, wynik powyższej analizy może nie odzwierciedlać pełnej korzyści wynikającej z terapii ruksolitynibem pod względem poprawy całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną.

Analiza przeżycia całkowitego przeprowadzona metodą statystyczną RPSFT, w celu wyeliminowania błędu spowodowanego *crossover*, wskazała jeszcze większą przewagę ruksolitynibu nad grupą kontrolną (HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,63; Ryc. 22). Współczynnik całkowitego przeżycia 144 tygodni, oszacowany metodą Kaplana-Meire'a, wyniósł 78% w grupie ruksolitynibu, 61% w grupie kontrolnej (analiza ITT) oraz 31% w grupie kontrolnej po korekcie efektu *crossover*. Odpowiada to bezwzględnej redukcji ryzyka przy

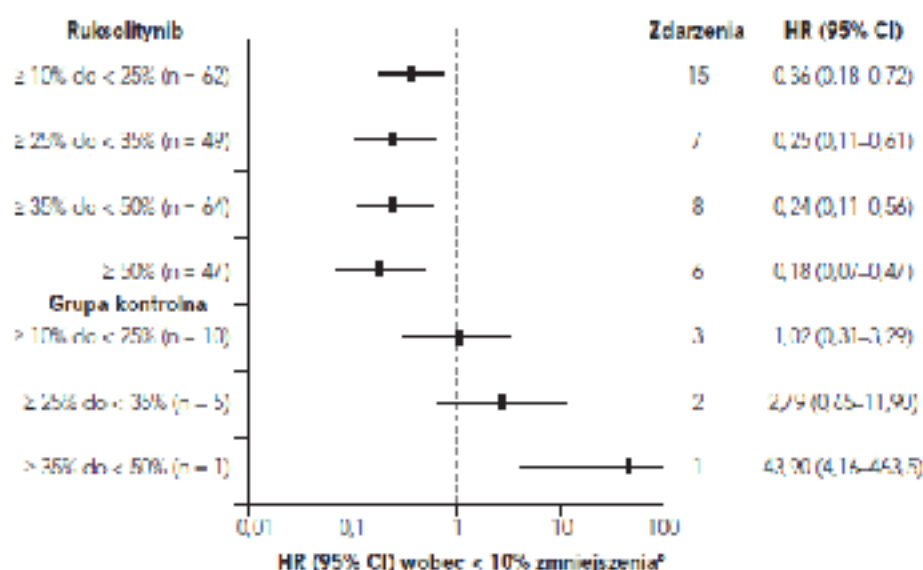
leczeniu ruksolitynibem o 17-47% w stosunku do chorych z grupy kontrolnej w 144 tygodniu leczenia.

Ryc. 22. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza z korektą efektu crossover; Vannucchi 2015²⁶).

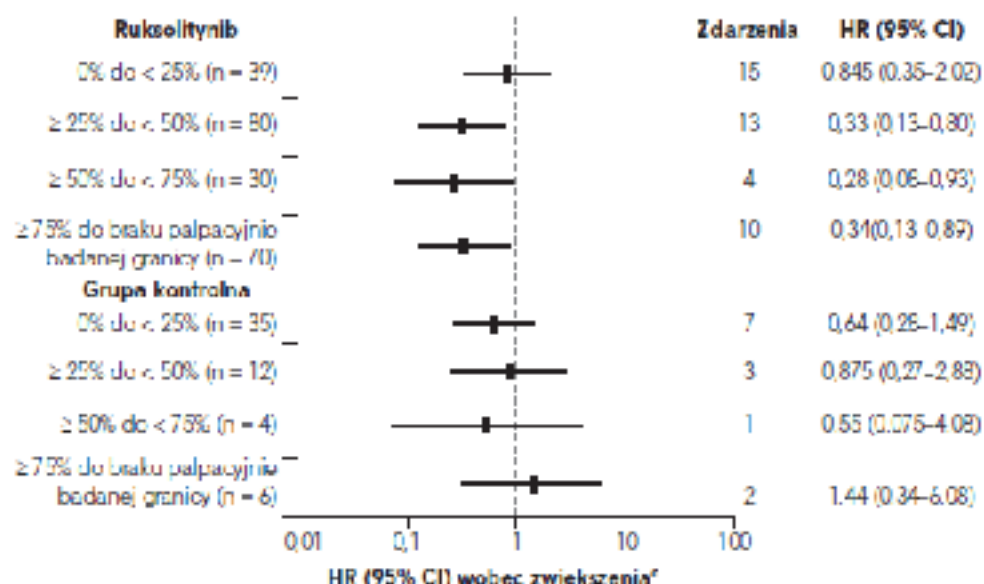


Dodatkowo w analizie Vannucchi 2015 oceniono związek między redukcją objętości i długości śledziona w 24. tygodniu leczenia, a przeżyciem całkowitym na danej terapii. Przeżycie całkowite obliczano dla różnych kategorii redukcji objętości śledziona w 24 tygodniu terapii ($\geq 10\%$ do $< 25\%$, $\geq 25\%$ do $< 35\%$, $\geq 35\%$ do $< 50\%$, $\geq 50\%$), a HR szacowano w odniesieniu do pacjentów, którzy osiągnęli mniejszą niż 10% redukcję lub nie mieli oceny w 24. tygodniu terapii. Wszystkie kategorie redukcji objętości śledziona podczas terapii ruksolitynibem wiązały się z lepszą prognozą przeżycia pacjentów w porównaniu z kategorią dotyczącą redukcji mniejszej niż 10% (Ryc. 23). Podobnie pacjenci, którzy uzyskali co najmniej 25% redukcję długości śledziona ocenioną w badaniu palpacyjnym charakteryzowali się dłuższym przeżyciem w porównaniu z pacjentami, u których nie odnotowano zmiany długości śledziona lub odnotowano jej zwiększenie (Ryc. 24). Nie wykazano związku między redukcją wielkości śledziona a całkowitym przeżyciem w grupie kontrolnej. W grupie ruksolitynibu 10% redukcja długości śledziona w 24 tygodniu terapii względem wartości wyjściowej wiązała się z 9% redukcją ryzyka zgonu (HR=0,91; 95%CI: 0,84; 0,99; p=0,02). Takiej zależności nie odnotowano dla grupy kontrolnej (HR=0,95; 95%CI: 0,87; 1,04; p=0,27).

Ryc. 23. Zależność pomiędzy redukcją objętości śledziony w 24. tygodniu terapii a przeżyciem całkowitym (ocena w 24. tygodniu). *uwzględnia pacjentów, którzy żyli w 24. tygodniu; †kategoria uwzględnia pacjentów z <10% redukcją objętości śledziony w 24. tygodniu lub brakiem oceny (ruksolitynib n=64, grupa kontrolna n=189; Vanmucchi 2015³⁶).



Ryc. 24. Zależność pomiędzy redukcją długości śledziony w 24. tygodniu terapii a przeżyciem całkowitym (ocena w 24. tygodniu). *uwzględnia pacjentów, którzy żyli w 24. tygodniu; †kategoria uwzględnia pacjentów, u których nie odnotowano zmiany długości śledziony lub odnotowano jej wzrost w 24. tygodniu terapii, oraz pacjentów bez oceny (ruksolitynib n=23; grupa kontrolna n=95; Vanmucchi 2015³⁶).



6.1.3 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne, w tym m.in.: przegląd przygotowany dla CADTH *pan-Canadian Oncology Drug Review Committee* oraz przegląd *Cochrane Collaboration*.

We wszystkich badaniach wtórnych skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy oceniono na podstawie 2 randomizowanych badań klinicznych: COMFORT-I i COMFORT-II, w których porównano ruksolitynib z odpowiednio placebo i BAT. Wyniki obu badań zostały przedstawione w niniejszej analizie klinicznej. Stąd wyniki odnalezionych badań wtórnych co do skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z placebo oraz BAT są zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej. Należy jednak nadmienić, że w przeglądzie systematycznym przygotowanym przez *Cochrane Collaboration* wykazano pewną wątpliwość co do przekonania o słuszności uzyskanych wyników badań. Wykazano pewne ograniczenia badań COMFORT zarówno w zakresie projektowania jak i ich przeprowadzenia. Ponadto stwierdzono, że ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów zakwalifikowanych do badań uzyskane wyniki są niejednoznaczne.

6.2 Ocena wyboru punktów końcowych w badaniach COMFORT

Odpowiedź na leczenie u chorych z mielofibrozą w randomizowanych badaniach klinicznych ruksolitynibu (COMFORT-I i COMFORT-II) oceniono biorąc pod uwagę aktualne kryteria opublikowane przez panel ekspertów z IWG-MRT i ELN w 2013 r.²⁰ Zgodnie z powyższymi kryteriami do oceny wpływu leczenia na wielkość śledziony, poza podstawowym badaniem fizykalnym, konieczne jest stosowanie metod obrazowych takich jak rezonans magnetyczny (MRI - ang. *magnetic resonance imaging*) lub tomografia komputerowa (CT - ang. *computed tomography*). Ponadto do oceny wpływu leczenia na jakoś życia rekomendowane jest stosowanie kwestionariusza uwzględniającego wpływ leczenia na objawy ogólne takie jak: zmęczenie, zmniejszenie koncentracji, wczesne uczucie sytości, obniżona aktywność, występowanie potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Wszystkie kategorie odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT i ELN wraz z definicjami zamieszczono w aneksie 8.13.

W badaniach COMFORT pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ od poziomu wyjściowego oceniane za pomocą obrazowania metodą MRI lub CT. Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ ocenione badaniem MRI/CT jest wystarczające do stwierdzenia odpowiedzi śledziony na leczenie zgodnie z kryteriami IWG-MRT i ELN.

Według kryteriów IWG-MRT i ELN odpowiedź śledziony na leczenie stanowi:

- redukcja długości śledziony o $\geq 50\%$ oceniona w badaniu palpacyjnym u pacjentów z powiększeniem śledziony > 10 cm lub

- niewyczuwalna śledziona w badaniu palpacyjnym w przypadku początkowego powiększenia o 5-10 cm poniżej lewego łuku żebrowego.

Odpowiedź śledziona na leczenie wymaga potwierdzenia zmniejszenia objętości śledziona o $\geq 35\%$ w badaniu obrazowym metodą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Co więcej zgodnie z powyższymi wytycznymi redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ oceniona w badaniu MRI/CT stanowi odpowiedź śledziona na leczenie bez względu na to co zgłoszono w badaniu fizykalnym.²⁰

Zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35% stanowi zastępczy punkt końcowy (surogat), który do tej pory nie był oceniany jako punkt końcowy badania klinicznego. Do oceny odpowiedzi śledziona na leczenie w badaniach III fazy ruksolitynibu wybrano zmianę objętości śledziona a nie długości śledziona badaniem palpacyjnym, ponieważ pierwsza metoda jest metodą obiektywną. Ponadto zgodnie z decyzją NICE (*Appraisal Committee*) ocena objętości śledziona metodą MRI jest uzasadnionym punktem końcowym w badaniach klinicznych.⁴⁰

W badaniach ruksolitynibu wykazano zależność pomiędzy zmniejszeniem rozmiaru śledziona a istotnymi punktami końcowymi takimi jak: przeżycie całkowite (OS - ang. *overall survival*) i jakość życia.

W analizie wtórnej wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II (Vannucchi 2015³⁵) wykazano znamienne większe przeżycie całkowite pacjentów leczonych ruksolitynibem, u których wystąpiła redukcja objętości śledziona o co najmniej 10% w 24. tygodniu w porównaniu z pacjentami, którzy osiągnęli mniejszą niż 10% redukcję. Lepszą prognozę przeżycia zaobserwowano również w przypadku redukcji długości śledziona o co najmniej 25% ocenionej w badaniu palpacyjnym w porównaniu z brakiem zmiany długości śledziona lub jej zwiększeniem. Co więcej wyniki badań COMFORT wskazały, że każde 10% zmniejszenie długości śledziona względem wartości wyjściowej odnotowane w 24. tygodniu terapii było związane z 9% redukcją ryzyka zgonu u pacjentów leczonych ruksolitynibem (HR=0,91; 95%CI: 0,84; 0,99; p=0,02). Również analiza eksploracyjna wyników badania I/II fazy ruksolitynibu (Verstovsek 2012b⁴¹) wykazała, że przeżycie całkowite u pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie długości śledziona o co najmniej 50% było statystycznie istotnie większe w porównaniu z pacjentami ze zmniejszeniem długości śledziona o maksymalnie 25% (HR=0,22; 95%CI: 0,10; 0,51; p=0,0001).

Ponadto wtórna analiza wyników z badania COMFORT-I (Mesa 2013b⁴⁰) wykazała, że zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 10% u stosujących ruksolitynib powodowało istotną poprawę jakości życia względem stanu początkowego zarówno w skali nasilenia zmęczenia, ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) ocenionego za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy (MF-SAF) oraz skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (skala PGIC). Poprawa jakości życia była proporcjonalna do stopnia zmniejszenia objętości śledziona.

Zgodnie z powyższym pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach COMFORT dotyczył najważniejszego objawu klinicznego dotyczącego chorych na mielofibrozę, mającego wpływ na istotne kliniczne punkty końcowe.

Ponadto zdaniem NICE (*Appraisal Committee*) do oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach ruksolitynibu w mielofibrozie jak najbardziej zasadne jest wykorzystanie redukcji objętości śledziona ocenionej badaniem MRI i oceny poprawy nasilenia objawów. Zarówno wielkość śledziona jak i objawy choroby, zdaniem NICE, są ważnymi punktami końcowymi, równie istotnymi jak spełnienie kryteriów IWG-MRT dotyczących odpowiedzi na leczenie.⁴⁰

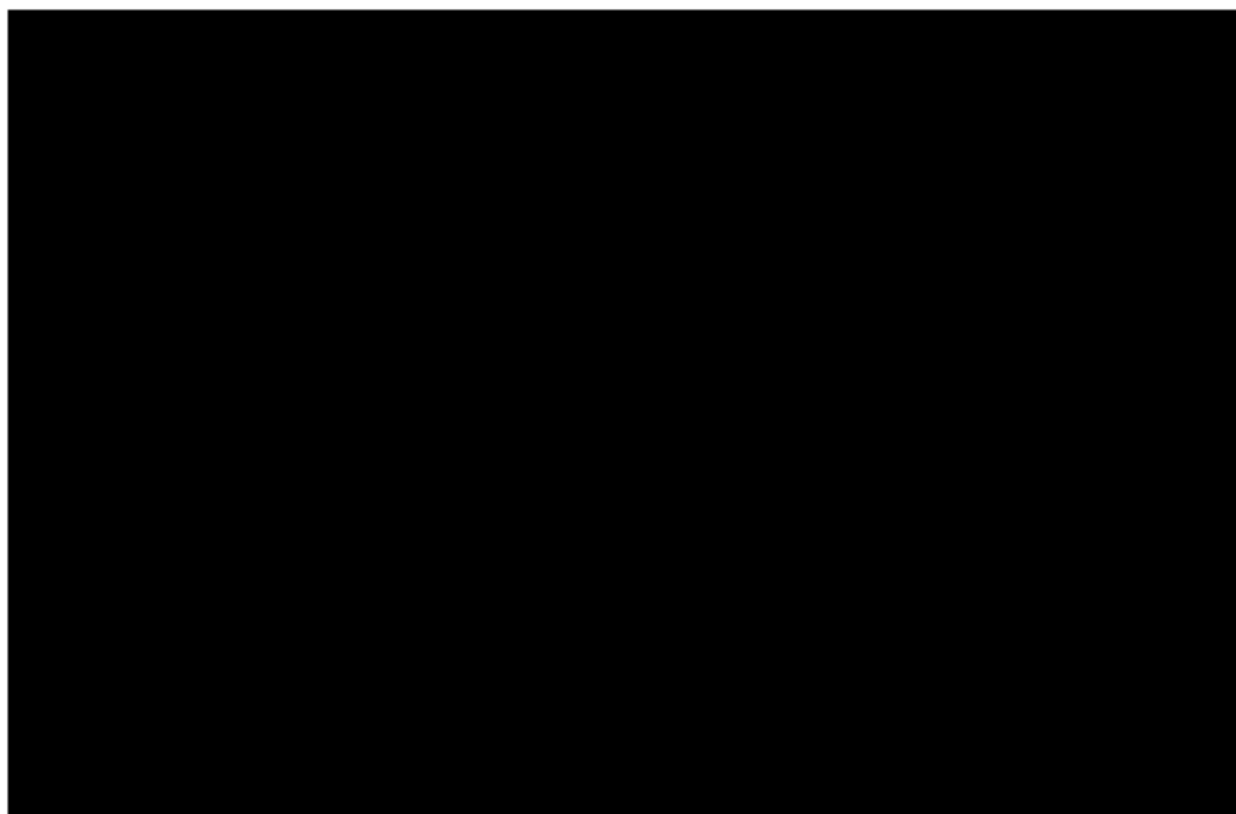
6.3 Porównanie polskiej praktyki klinicznej z lekami stosowanymi w ramieniu BAT badania COMFORT-II

Zgodnie z opinią polskich ekspertów w leczeniu chorób krwi, najczęściej stosowanymi lekami w Polsce w leczeniu mielofibrozy są: [REDACTED] (Tab. 38; Ryc. 25).⁴²

Tab. 38. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów.⁴²

Lek	Odsetek pacjentów stosujących
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 25. Częstość stosowania leków w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów.⁴²



W randomizowanym badaniu klinicznym ruksolitynibu COMFORT-II interwencją porównawczą dla leku była najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*, BAT). W badaniu COMFORT II terapię dobierano indywidualnie dla każdego pacjenta.¹⁷ Wśród pacjentów otrzymujących BAT najczęściej stosowany był hydroksymocznik (47%). Pacjenci, którzy nie przyjęli żadnej terapii stanowili 33%.

Szczegółowe zestawienie leków, jakie otrzymali pacjenci w grupie kontrolnej w badaniu COMFORT-II przedstawiono w Tab. 39 i Ryc. 26. Udział poszczególnych leków w praktyce klinicznej w Polsce różni się od struktury BAT z badania COMFORT-II (Ryc. 27). Jednakże udział poszczególnych leków stosowanych w polskiej praktyce klinicznej odzwierciedla opcje terapeutyczne stosowane kiedykolwiek w toku leczenia mielofibrozy. Natomiast badanie COMFORT-II, odzwierciedla wypadkową praktyki klinicznej w Europie Zachodniej tylko w horyzoncie czasowym badania. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w mielofibrozie opisanymi w Analizie problemu decyzyjnego¹ poza przeszczepem szpiku kostnego, brak jest skutecznej opcji terapeutycznej i ustalonego schematu postępowania w leczeniu mielofibrozy i jej objawów. Z tego powodu obserwowane są różnice w praktyce klinicznej, nawet pomiędzy ośrodkami klinicznymi w danym kraju, na co zwrócili uwagę brytyjscy eksperci, wydający opinię w toku przygotowania projektu rekomendacji NICE dotyczącej ruksolitynibu.^{43,44} Ponadto z powodu

zróznicowania objawów mielofibrozy i towarzyszącej jej splenomegalii w toku leczenia często dokonywana jest zmiana opcji terapeutycznej.⁴⁵

Wartym podkreślenia jest fakt, że pomimo zaobserwowanych różnic w strukturze BAT pomiędzy polską praktyką kliniczną a badaniem COMFORT-II, nie jest spodziewana różnica w skuteczności obu grup leków względem analizowanych punktów końcowych. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem BAT przyjętego w polskiej praktyce klinicznej prawdopodobnie będzie nieco inna niż obserwowana w badaniu COMFORT-II. Wynika to z większego udziału hydroksymocznika i cytarabiny w strukturze BAT w polskiej praktyce klinicznej.

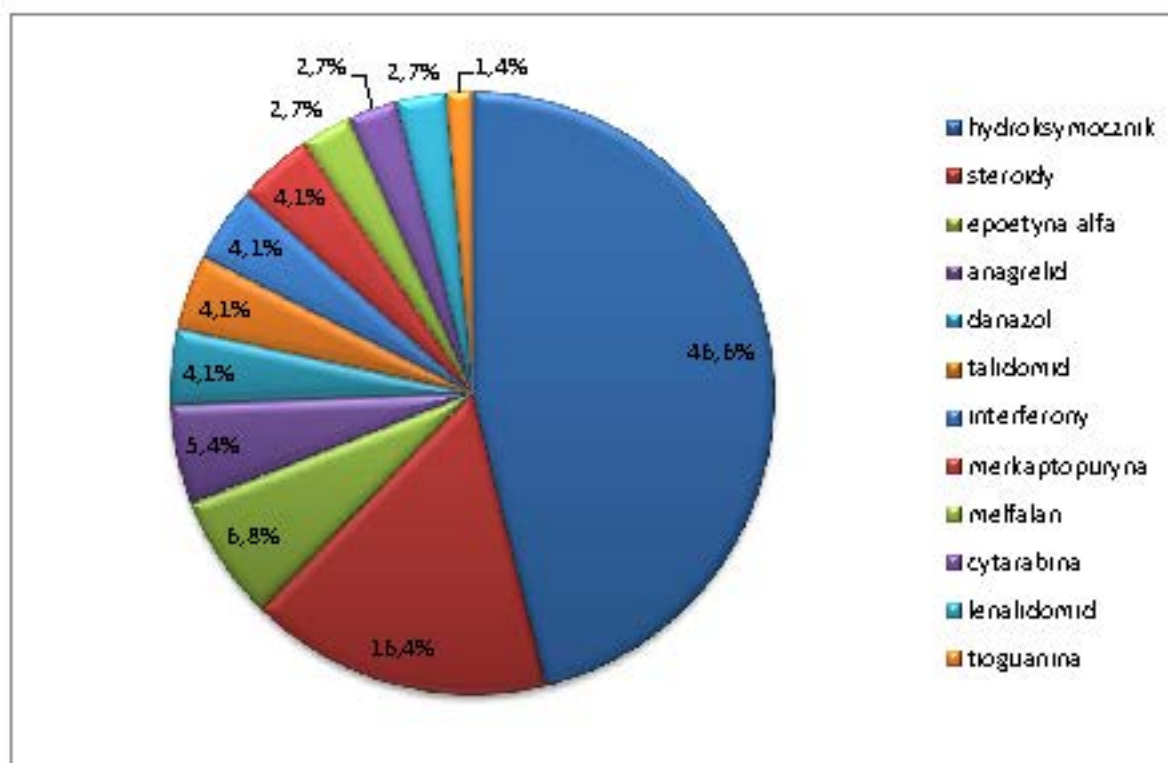
Mając powyższe na uwadze, można przyjąć, że różnice w udziale poszczególnych leków w strukturze najlepszej dostępnej terapii w leczeniu splenomegalii i objawów mielofibrozy pomiędzy polską praktyką kliniczną a badaniem COMFORT-II można uznać za nieznaczące z perspektywy klinicznej.

Tab. 39. Terapia BAT, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II, uporządkowana wg kodu ATC (suplement badania Harrison 2012⁴⁴).

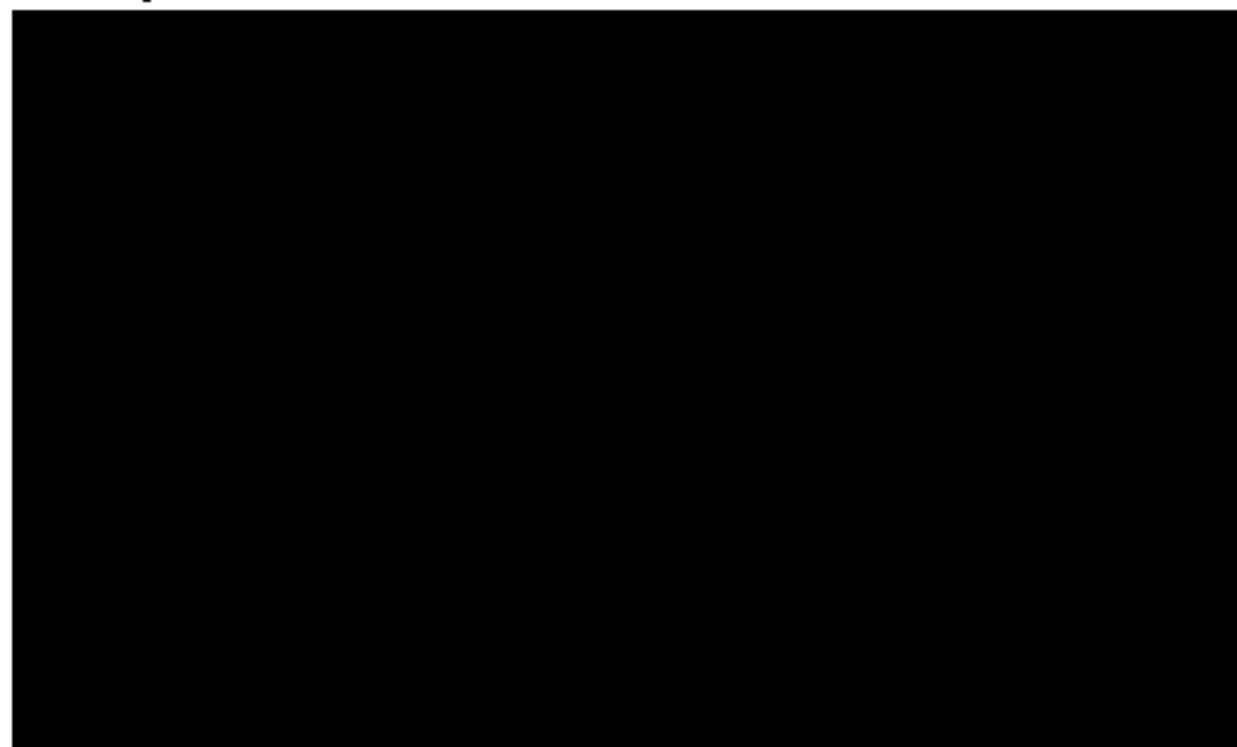
Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
Pacjenci zrandomizowani do grupy BAT ogółem w tym:	73	100
Pacjenci nieprzyjmujący żadnego leku	24	32,9
Pacjenci otrzymujący leczenie aktywne*	49	67,1
Leki przeciwnowotworowe:	37	50,7
hydroksymocznik	34	46,6
anagrelid	4	5,4
Glikokortykosteroidy:	12	16,4
prednizon/prednizolon	9	12,3
metylprednizolon	3	4,1
Preparaty przeciwanemiiczne: epoetyna alfa	5	5,8
Immunomodulatory: talidomid, lenalidomid	5	6,8
Analogi puryn: merkaptopuryna, tioguanina	3	4,1
Antygonadotropiny i związki podobne: danazol	3	4,1
Interferony: peginterferon alfa-2a, interferon alfa	3	4,1
Pochodne iperytu azotowego: melfalan	2	2,7
Analogi pirymidyn: cytarabina	2	2,7

* pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj terapii jako BAT

Ryc. 26. Częstość stosowania leków (terapia BAT) w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II (suplement badania Harrison 2012¹⁴).



Ryc. 27. Porównanie częstości stosowania leków w terapii mielofibrozy między praktyką kliniczną w Polsce oraz ramieniem BAT badania COMFORT-II.



6.4 Wyniki innych analiz i dodatkowe odnalezione dane

6.4.1 Niekontrolowane badania kliniczne

Poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu z niekontrolowanych badań klinicznych. Należy mieć na uwadze, że dane te stanowią dowody naukowe o niższym poziomie wiarygodności niż randomizowane badania kliniczne. W przypadku badania Vestovsek 2010 prezentowane są wyniki skuteczności dla zarejestrowanych dawek ruksolitynibu. Dane na temat bezpieczeństwa ekstrahowano, gdy zdarzenie niepożądane wszystkich stopni nasilenia łącznie odnotowano u co najmniej 10% pacjentów, a zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia odnotowano u przynajmniej jednego pacjenta.

Odnaleziono 4 opublikowane w czasopismach recenzowanych badania niekontrolowane ruksolitynibu w populacji pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwonicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. We wszystkich badaniach wzięli udział pacjenci co najmniej pośredniego ryzyka wg różnych systemów prognostycznych. Badanie Talapaz 2013 jako jedyne dotyczyło pacjentów z niską wyjściową liczbą płytek krwi ($50-100 \times 10^9/l$). Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w Tab 40.

Tab. 40. Charakterystyka niekontrolowanych badań ruksolitynibu przeprowadzonych w populacji pacjentów z mielofibrozą.

Kod badania; podstawowe informacje o badaniu	Metodyka badania	Kluczowe kryteria włączenia i wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Jung 2015²⁸;</p> <p>wielkość populacji: N=120;</p> <p>okres obserwacji: mediana 8,4 miesiąca (zakres 0,5-21,7),</p> <p>odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: n=27 (22,5%)</p>	niekontrolowane badanie kliniczne (I fazy przeprowadzone metodą otwartą, międzynarodowe (ośrodki w Chinach, Japonii, Korei i na Tajwanie)	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwieniicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - powiększenie śledziony o \geq 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego, - co najmniej 2 czynniki prognostyczne wg IWG-MRT wskazujące na ryzyko wysokie lub pośrednie 2 (aneks 8.10), - wynik w skali ECOG \leq 2; 	ruksolitynib dawkowanie zgodne z ChPL, możliwa modyfikacja dawki zgodnie ze standardowym podejściem	<ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z \geq 35% redukcją objętości śledziony (odpowiedź śledziony na leczenie) w 24 tyg. badania, ocena badaniem MRI, - odsetek pacjentów z \geq 50% redukcją wskaźnika nasilenia objawów (TSS) wg <i>Myleofibrosis Symptom Assessment Form v2.0</i> (MFSAF v2.0) w 24. tygodniu badania, - bezwzględna i procentowa zmiana jakości życia oceniona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 w 24. tygodniu badania, - odsetek pacjentów z \geq 35% redukcją objętości śledziony w dowolnym momencie badania (<i>best response rate</i>), - czas trwania odpowiedzi śledziony na leczenie, który definiowano jako czas pomiędzy pierwszą odpowiedzią śledziony na leczenie a wystąpieniem jednego z następujących zdarzeń: zgon, radioterapia śledziony, splenektomia, transformacja białaczkowa lub wzrost objętości śledziony o \geq 25% względem wartości wyjściowej, - bezpieczeństwo.

Kod badania; podstawowe informacje o badaniu	Metodyka badania	Kluczowe kryteria włączenia i wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Mead 2015²⁰ (badanie ROBUST); wielkość populacji: N=48; okres obserwacji: mediana 59 tygodni (zakres 5-84). odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 17 (35,4%)</p>	<p>niekontrolowane badanie kliniczne II fazy przeprowadzone metodą otwartą (ośrodki w Wielkiej Brytanii)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwieniicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - pacjenci ryzyka wysokiego, pośredniego 2 i pośredniego 1 (u pacjentów ryzyka pośredniego 1 dodatkowo wymagane powiększenie śledziony o ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego), - liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i liczba blastów w krwi obwodowej $< 10\%$, - ocena w skali ECOG 0-2; 	<p>ruksolitynib dawkowanie zgodne z ChPL, możliwa modyfikacja dawki zgodnie ze standardowym podejściem</p>	<p>- złożony punkt końcowy „sukces terapii” (odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony ocenioną palpacyjnie i/lub uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję TSS wg MFSAF v2.0 w 24. i 48. tyg. badania), - jakość życia oceniona kwestionariuszem EQ-5D; Punkty eksploracyjne: - najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie (best overall response) określona badaniem palpacyjnym śledziony w 48 tyg. terapii, - zmiana długości śledziony, - przeżycie bez progresji choroby, - przeżycie całkowite, - punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes).</p>

Kod badania; podstawowe informacje o badaniu	Metodyka badania	Kluczowe kryteria włączenia i wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Talapat 2013⁶⁶ (analiza pośrednia), wielkość populacji N=50; okres obserwacji: 24 tygodnie, odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli 24 tyg. obserwacji w momencie analizy: 17 (34%), w tym 9 (18%) pozostawało nadal w badaniu, 8 (16%) przerwało leczenie</p>	<p>niekontrolowane badanie kliniczne (I fazy) przeprowadzone metodą otwartą (ośrodki w USA)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - aktywna choroba, definiowana jako ocena ≥ 5 jednego objawu lub ocena ≥ 3 dwóch objawów kwestionariusza MFSAF v2.0, - liczba płytek krwi w granicach $50-100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny $\geq 65 g/l$, liczba blastów krwi obwodowej $< 5\%$, - wynik DIPSS ≥ 1, - ocena w skali ECOG ≤ 3. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MF dobrze kontrolowana aktualną terapią, - niewystarczająca rezerwa szpiku kostnego określona m.in.: jako bezwzględna liczba neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$ podczas wizyty przedbadawczej, liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, poważne krwawienie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przedbadawczym. 	<p>ruksolitynib 5 mg BID Możliwe zwiększenie dawki do maksymalnie 15 mg BID po spełnieniu odpowiednich kryteriów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - procentowa zmiana objętości śledziona względem wartości wyjściowej zmierzona w badaniu MRI lub CT w 24 tyg. terapii, - procentowa zmiana wskaźnika nasilenia objawów (TSS) wg MFSAF v2.0 względem wartości wyjściowej zmierzona w 24 tyg. terapii, - odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziona (odpowiedź śledziona na leczenie) względem wartości wyjściowej w 24 tyg. terapii, ocena w badaniu MRI lub CT, - odsetek pacjentów z $> 10\%$ redukcją objętości śledziona względem wartości wyjściowej w 24 tyg. terapii, ocena w badaniu MRI lub CT, - odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją wskaźnika nasilenia objawów (TSS) mierzonego MFSAF v2.0 w 24. tygodniu badania, - długość śledziona oceniona w badaniu palpacyjnym, - ocena w skali PCIG, - ocena wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30, - bezpieczeństwo.

Kod badania; podstawowe informacje o badaniu	Metodyka badania	Kluczowe kryteria włączenia i wyłączenia	Interwencja	Punkty końcowe
<p>Vestovsek 2010, wielkość populacji N=153; okres obserwacji: mediana 14,7 miesiąca; odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 14 (9%)</p>	<p>niekontrolowane badanie kliniczne I/II fazy przeprowadzone metodą otwartą (2 ośrodki w USA: M.D. Anderson Cancer Center i Mayo Clinic)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwiencji prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, - konieczność leczenia, nawrót powczesniejszego leczenia, ciężkie działania niepożądane podczas wcześniejszej terapii, choroba oporna na leczenie, - w przypadku nowo zdiagnozowanej mielofibrozy wymagane: <ol style="list-style-type: none"> 1. ryzyko pośrednie lub wysokie wg <i>Lille scoring system</i> (Dupriez, aneks 8.11) 2. objawowa splenomegalia (lub hepatomegalia u pacjentów, którzy przeszli splenektomię) wyczuwalna co najmniej 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego, - ocena w skali ECOG 0-2, - liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9 / l$, liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9 / l$ 	<p>ruksolitynib, dawki w fazie I badania: dawka początkowa 25 mg BID następnie zwiększana do 50 mg BID, dawki 25 do 200 mg QD; dawki w fazie II badania: dawka początkowa 25 mg BID następnie zmniejszana do 10 mg BID po 2 miesiącach leczenia; 10 mg BID z możliwością zwiększenia dawki do 3 miesięcy terapii; 10 mg BID u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi $100-150 \times 10^9 / l$ lub 15 mg BID u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi $200 \times 10^9 / l$ z możliwością zwiększenia dawki do maksymalnie 25 mg BID</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie dla wszystkich dawek leku oceniono zgodnie z kryteriami (WG-MRT z 2006 r. (CR, PR, CI, PD, SD), - rozmiar śledzony ocena w badaniu MRI dla dawki 15 mg BID, - test 6-minutowego marszu (ang. <i>6 Minute Walk Test</i>, 6MWT) ocena dla dawek 10 i 15 mg BID, - ocena nasilenia objawów w kwestionariuszem MF-SAF (wersja z 15 pytaniami) dla dawek 10, 15 i 25 mg BID

Skuteczność

Wpływ leczenia na wielkość śledziony

Odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 35\%$ redukcję objętości śledziony ocenioną badaniem MRI/CT oraz uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony ocenioną badaniem palpacyjnym podczas terapii ruksolitynibem w badaniach niekontrolowanych zestawiono w Tab. 41. Metaanaliza danych z 3 badań ruksolitynibu wykazała prawdopodobieństwo uzyskania $\geq 35\%$ redukcji objętości śledziony (odpowiedź śledziony na leczenie) w 24. tygodniu badania wynoszące 32% [95CI: 20; 34%; Ryc. 28]. Natomiast metaanaliza 2 badań wykazała prawdopodobieństwo uzyskania $\geq 50\%$ redukcji długości śledziony w 48 tygodniu badania wynoszące 40% [95CI: 32; 48%; Ryc. 29].

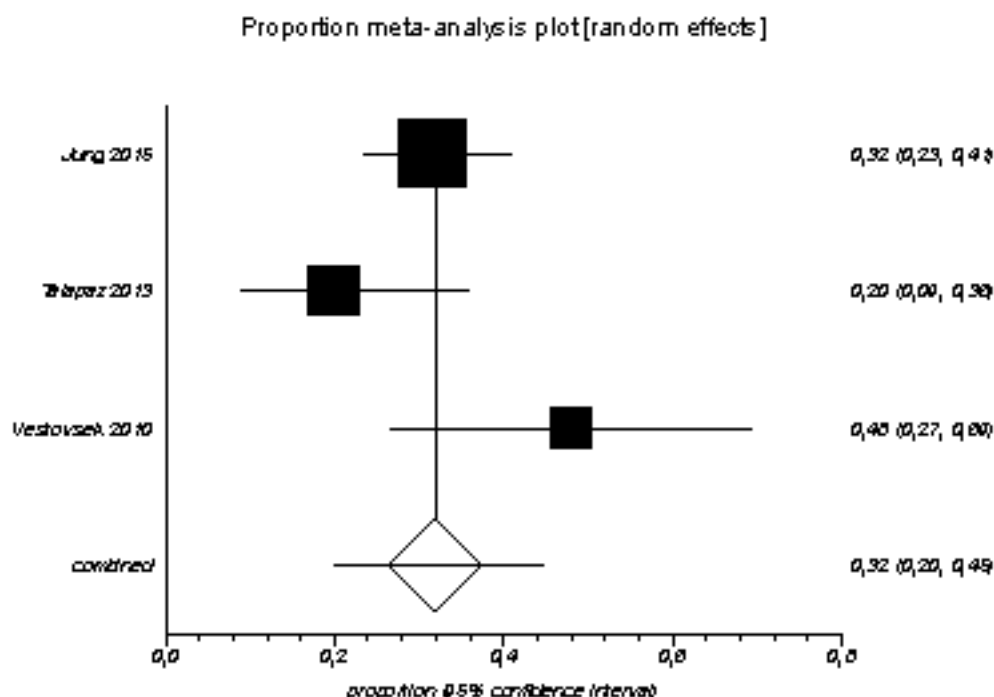
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziony na leczenie powyżej 12 tygodni w badaniu Verstovsek 2010 wyniosło 0,74, natomiast w badaniu Jung 2015 prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi powyżej 24 tygodni wyniosło 0,96 [95%CI: 0,76; 0,99]. W badaniu Mead 2015 mediana czasu trwania redukcji długości śledziony o $\geq 50\%$ wyniosła 32,3 tygodnia [95%CI: 13,1; 56,1].

Tab. 41. Częstość występowania redukcji objętości śledziony o $\geq 35\%$ lub redukcji długości śledziony o $\geq 50\%$ w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.

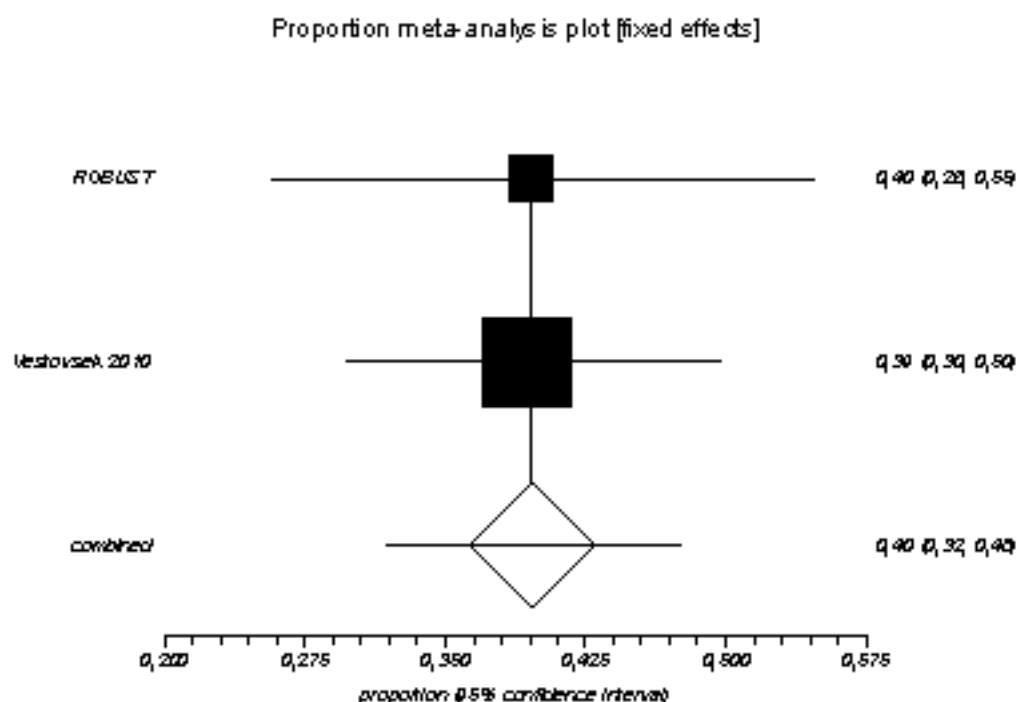
Punkt końcowy	Moment oceny	Kod badania	Ruksolitynib		
			n	N	%
$\geq 35\%$ redukcja objętości śledziony (badanie MRI/CT)	24. tydzień	Jung 2015*	38	120	31,7
		Talapaz 2013	8	40	20,0
		Verstovsek 2010	11	23	47,8
$\geq 50\%$ redukcja długości śledziony (badanie palpacyjne)	24. tydzień	Verstovsek 2010	43	99	42,2
	48. tydzień	Mead 2015 (ROBUST)**	19	48	39,6
		Verstovsek 2010	39	99	39,4

*odsetek pacjentów z $\geq 35\%$ redukcją objętości śledziony w dowolnym momencie badania wyniósł 38,3%
 ** odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją długości śledziony w dowolnym momencie badania wyniósł 66,7%

Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności ruksolityny z badań niekontrolowanych: częstość występowania $\geq 35\%$ redukcji objętości śledziony w 24. tygodniu leczenia ($I^2 = 61,7\%$).



Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności ruksolityny z badań niekontrolowanych: częstość występowania $\geq 50\%$ redukcji długości śledziony w 48. tygodniu leczenia (Cochran Q $p=0,9725$).



W niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu w 24. tygodniu terapii mediana redukcji objętości śledziony ocenionej w badaniu MRI/CT wahała się od 24 do 33%, natomiast mediana redukcji długości śledziony ocenionej palpacyjnie wahała się od 30 do 52% (Tab. 42). W 48 tygodniu terapii ruksolitynibem średnia procentowa zmiana długości śledziony wyniosła w badaniu Jung -40,8% a w badaniu ROBUST -46,7%.

Tab. 42. Procentowa redukcja objętości śledziony oraz procentowa redukcja długości śledziony względem wartości wyjściowych w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.

Punkt końcowy	Moment oceny	Kod badania	Ruksolitynib	
			śr./m.	N
procentowa redukcja objętości śledziony (badanie MRI/CT)	24. tydzień	Jung 2015	m. 26,9	101
		Talapaz 2013	m. 24,2	30
		Verstovsek 2010	m. 33	23
procentowa redukcja długości śledziony (badanie palpacyjne)	24. tydzień	Jung 2015	śr. 40,7	101
		Talapaz 2013	m. 29,7	30
		Verstovsek 2010	m. 52	23
	48. tydzień	Mead 2015 (ROBUST)	śr. 46,7	48
		Jung 2015	śr. 40,8	101

Wpływ leczenia na nasilenie objawów mielofibrozy

W badaniach Jung 2015, Mead 2015 i Talapaz 2013 ocenę nasilenia objawów mielofibrozy przeprowadzono kwestionariuszem MFSAF v2.0 (wersja 7-punktowa), a w badaniu Verstovsek 2010 kwestionariuszem MFSAF w wersji 15-punktowej. Po 24. tygodniach terapii odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) zmierzonego kwestionariuszem MFSAF (dowolna wersja) wynosił od 34% do 62% (Tab. 42). W 48. tygodniu terapii odsetek pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję TSS w badaniu ROBUST wyniósł 21%.

Tab. 43. Częstość występowania redukcji TSS o $\geq 50\%$ w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.

Punkt końcowy	Moment oceny	Kod badania	Ruksolitynib		
			n	N	%
$\geq 50\%$ redukcja TSS wg MFSAF	24. tydzień	Jung 2015	47	96	49,0
		Talapaz 2013	14	41	34,1
		Verstovsek 2010	61	99	61,6
	48. tydzień	Mead 2015 (ROBUST)	10	48	20,8

W niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu mediana zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) zmierzonego kwestionariuszem MFSAF v2.0 w 24 tygodniu terapii wyniosła 44% (badanie Talapaz 2013) i 47% (badanie Jung 2015). Natomiast w 48 tygodniu terapii w badaniu ROBUST średnia zmiana TSS wyniosła -51% (Tab. 44).

Tab. 44. Procentowa redukcja TSS względem wartości wyjściowych w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.

Punkt końcowy	Moment oceny	Kod badania	Ruksolitynib	
			śr./m.	N
procentowa redukcja TSS mierzonego MFSAF v2.0	24. tydzień	Jung 2015	m. -47,2	96
		Talapaz 2013	m. -43,8	32
	48. tydzień	Mead 2015 (ROBUST)	śr. -50,6	48

Wpływ leczenia na jakość życia

W badaniach niekontrolowanych ruksolitynibu (Jung 2015, Talapaz 2013) odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24 tygodniu badania (Tab. 45). W badaniu Talapaz 2013 w obrębie domen: ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach, funkcjonowanie kognitywne oraz funkcjonowanie społeczne wykazano co najmniej 10-punktową zmianę świadczącą o istotności klinicznej wyniku. W powyższych badaniach odnotowano również poprawę względem poziomu wyjściowego wyników skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tyg. terapii, z wyjątkiem duszności w badaniu Jung 2015 (Tab. 45).

Tab. 45. Zmiany wyników domen oraz skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tygodniu terapii ruksolitynibem w badaniach niekontrolowanych.

Punkt końcowy	Domena/skala	Kod badania	Ruksolitynib	
			Sr./m	N
Średnia zmiana wyników domen/skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tyg. terapii	Domeny			
	ogólny stan zdrowia/ogólna jakość życia	Jmg 2015	5,2	96
		Talapaz 2013	13,6	32
	funkcjonowanie fizyczne	Talapaz 2013	10,3	32
	funkcjonowanie w rolach	Talapaz 2013	11,3	31
	funkcjonowanie emocjonalne	Talapaz 2013	7,3	32
	funkcjonowanie kognitywne	Talapaz 2013	10,8	31
	funkcjonowanie społeczne	Talapaz 2013	12,1	32
	Skale objawowe			
	zmęczenie	Talapaz 2013	-17,7	32
	duszność	Talapaz 2013	-14,4	32
	ból	Talapaz 2013	-9,3	32
	nudności i wymioty	Talapaz 2013	-6	32
Średnia procentowa zmiana wyników skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tyg. terapii	Skale objawowe			
	zmęczenie	Jmg 2015	-8,2	96
	bezsennaść	Jmg 2015	-12,1	96
	duszność	Jmg 2015	4,7	96
	utrata apetytu	Jmg 2015	-41,4	96
	ból	Jmg 2015	-16,3	96

Pozostałe wyniki badania Mead 2015 (ROBUST)

W Tab. 46 zestawiono wyniki pozostałych, istotnych punktów końcowych ocenionych w badaniu ROBUST. W powyższym badaniu po 24. tygodniach terapii ruksolitynibem sukces leczenia, zdefiniowany jako $\geq 50\%$ redukcja długości śledziony oceniona palpacyjnie i/lub $\geq 50\%$ redukcja TSS mierzonego kwestionariuszem MFSAF v2.0, odnotowano u 54,2% pacjentów, natomiast po 48 tygodniach terapii odnotowano u 50% pacjentów. Również w 48 tygodniu leczenia ruksolitynibem najlepszą całkowitą odpowiedź, zgodnie z kryteriami IWG-MRT z 2013 r., uzyskało 52,1% pacjentów. Szacowany współczynnik przeżycia bez progresji choroby w 48 tygodniu wyniósł 87%.

Tab. 46. Wyniki pozostałych punktów końcowych skuteczności ocenionych w badaniu ROBUST.

Punkt końcowy	Moment oceny	Ruksolitynib (N=48)
		n (%) / HR (95%CI)
sukces terapii*	24 tygodni	26 (54,2)
	48 tygodni	24 (50,0)
najlepsza całkowita odpowiedź (best overall response)**		25 (52,1)
• całkowita odpowiedź	48 tygodni	3 (6,3)
• częściowa odpowiedź		19 (39,6)
• poprawa kliniczna		3 (6,3)
• stabilna choroba		23 (47,9)
przeżycie całkowite (OS)	48 tygodni	0,89 (95%CI: 0,75; 0,95)
przeżycie bez progresji choroby (PFS)	48 tygodni	0,87 (95% CI, 0,73; 0,94)
użyteczność stanu zdrowia oceniona EQ-5D	po początek badania (N=43)	0,72
	4. tygodni (N=40)	0,78
*sukces terapii definiowano jako $\geq 50\%$ redukcja długości śledziony oceniona palpacyjnie i/lub $\geq 50\%$ redukcja TSS wg MFSAF v2.0		
**ocena zgodnie z kryteriami IWG-MRT z 2013r.		

Bezpieczeństwo leczenia

Poniżej zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach niekontrolowanych ruksolitynibu. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu w badaniach niekontrolowanych jest zbliżony do obserwowanego w badaniach COMFORT. Wykresy metaanaliz zestawiono w aneksie 8.19

Tab. 47. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w badaniach niekontrolowanych ruksolitynibu.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ogółem			Stopień 3. lub 4.		
		n	N	%	n	N	%
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Jung 2015	12	120	10,0	-	-	-
	Mead 2015 (ROBUST)	7	48	14,6	-	-	-
	metaanaliza proporcji	12% (95CI: 7; 17%)			-		
zdarzenia niepożądane	Jung 2015	116	120	96,7	79	120	65,8
	Mead 2015 (ROBUST)	48	48	100,0	30	48	62,5
	metaanaliza proporcji	98% (95CI: 95; 99%)			65% (95CI: 57; 72%)		

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ogółem			Stopień 3. lub 4.		
		n	N	%	n	N	%
ciężkie zdarzenia niepożądane	Jung 2015	29	120	24,2	-	-	-
	Mead 2015 (ROBUST)	23	48	47,9	-	-	-
	Verstovsek 2010	59	153	38,6	-	-	-
	<i>metaanaliza proporcji</i>	36% (95CI: 24; 49%)			-		
zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki leku lub przerwanie stosowania	Jung 2015	78	120	65,0	-	-	-
	Mead 2015 (ROBUST)	31	48	64,6	-	-	-
	<i>metaanaliza proporcji</i>	65% (95CI: 57; 72%)			-		
zgony	Jung 2015	7	120	5,8	-	-	-
	Mead 2015 (ROBUST)	7	48	14,6	-	-	-
	Talapaz 2013	2	50	4,0	-	-	-
	Verstovsek 2010	7	153	4,6	-	-	-
	<i>metaanaliza proporcji</i>	6% (95CI: 4; 9%)			-		
transformacja białaczkowa	Jung 2015	7	120	5,8	-	-	-
	Mead 2015 (ROBUST)	2	48	4,2	-	-	-
	Verstovsek 2010	0	153	0,0	-	-	-
	<i>metaanaliza proporcji</i>	3% (95CI: 0; 10%)			-		
anemia	Jung 2015	72	120	60,0	53	120	44,2
	Mead 2015 (ROBUST)	22	48	45,8	10	48	20,8
	Talapaz 2013	29	50	64,4	19	50	42,2
	<i>metaanaliza proporcji</i>	56% (95CI: 50; 63%)			35% (95CI: 22; 49%)		
trombocytopenia	Jung 2015	32	120	26,7	8	120	6,7
	Mead 2015 (ROBUST)	18	48	37,5	6	48	12,5
	Talapaz 2013	32	50	64,0	28	50	56,0
	Verstovsek 2010	-	-	-	18	111	16,2
	<i>metaanaliza proporcji</i>	32% (95CI: 26; 38%)			21% (95CI: 6; 41%)		
biegunka	Jung 2015	31	120	25,8	5	120	4,2
	Mead 2015 (ROBUST)	12	48	25,0	1	48	2,5
	Talapaz 2013	14	50	28,0	2	50	4,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	26% (95CI: 21; 32%)			4% (95CI: 2; 7%)		
ból w podbrzuszu	Mead 2015 (ROBUST)	13	48	27,1	2	48	4,2
	Talapaz 2013	12	50	24,0	2	50	4,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	26% (95CI: 18; 35%)			5% (95CI: 2; 10%)		

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Ogółem			Stopień 3. lub 4.		
		n	N	%	n	N	%
nudności	Mead 2015 (ROBUST)	7	48	14,6	-	-	-
	Talapaz 2013	12	50	24,0	2	50	4,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	20% (95CI: 13; 28%)			-		
infekcja górnych dróg oddechowych	Jung 2015	21	120	17,5	3	120	2,5
	Mead 2015 (ROBUST)	5	48	10,4	-	-	-
	Talapaz 2013	7	50	14,0	0	50	0,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	16% (95CI: 11; 21%)			2% (95CI: 0; 5%)		
ból głowy	Jung 2015	12	120	10,0	0	120	0,0
	Mead 2015 (ROBUST)	11	48	22,9	-	-	-
	<i>metaanaliza proporcji</i>	16% (95CI: 5; 30%)			-		
zmęczenie	Mead 2015 (ROBUST)	11	48	22,9	1	48	2,1
	Talapaz 2013	11	50	22,0	2	50	4
	Verstovsek 2010	7	153	4,3	2	153	1,3
	<i>metaanaliza proporcji</i>	15% (95CI: 4; 33%)			2% (95CI: 1; 5%)		
skurcze mięśni	Mead 2015 (ROBUST)	7	48	14,6	-	-	-
	Talapaz 2013	6	50	12,0	0	50	0,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	14% (95CI: 8; 21%)			-		
wymioty	Mead 2015 (ROBUST)	5	48	10,4	2	48	4,2
	Talapaz 2013	7	50	14,0	2	50	4,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	13% (95CI: 7; 20%)			5% (95CI: 2; 10%)		
kaszel	Jung 2015	14	120	11,7	0	120	0,0
	Mead 2015 (ROBUST)	6	48	12,5	1	48	2,1
	<i>metaanaliza proporcji</i>	12% (95CI: 8; 18%)			1% (95CI: 0; 2%)		
zaparcie	Jung 2015	12	120	10,0	0	120	0,0
	Talapaz 2013	5	50	10,0	0	50	0,0
	<i>metaanaliza proporcji</i>	10% (95CI: 6; 16%)			-		
gorączka	Jung 2015	18	120	15,0	1	120	0,8
	Mead 2015 (ROBUST)	6	48	12,5	3	48	6,3
	Talapaz 2013	6	50	12,0	0	50	0,0
	Verstovsek 2010	3	153	2,0	1	153	0,7
	<i>metaanaliza proporcji</i>	10% (95CI: 3; 20%)			1% (95CI: 0,5; 3%)		

6.4.1.1 Wyniki długoterminowego badania niekontrolowanego Verstovsek 2010

W publikacji Verstovsek 2012b⁴¹ przedstawiono długoterminowe wyniki skuteczności terapii ruksolitynibem w podgrupie pacjentów biorących udział w badaniu Verstovsek 2010^{63,70}, leczonych w ośrodku MDACC (MD Anderson Cancer Center, Houston). Pozostałych pacjentów biorących udział w badaniu Verstovsek 2010 leczono w ośrodku Mayo Clinic Rochester (n=51).

Celem analizy Verstovsek 2012b była ocena przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem w ośrodku MDACC oraz porównanie ich przeżycia z grupą kontrolną. Grupę kontrolną stanowiła historyczna kohorta pacjentów spełniająca kryteria włączenia do badania Verstovsek 2010, zidentyfikowana na podstawie trzech dużych baz danych - ośrodka MDACC, Uniwersytetu w Pawii (Włochy), szpitala Niguarda ca` Granda (Włochy). Do grupy kontrolnej włączono 310 pacjentów. Szczegółową charakterystykę obu populacji przedstawiono w Tab. 48. Generalnie grupa z ośrodka MDACC i grupa kontrolna były dobrze dopasowane. Pacjenci leczeni ruksolitynibem byli nieco młodszy niż pacjenci w grupie kontrolnej (mediana 66 vs 70 lat) oraz mieli nieznacznie wyższy poziom hemoglobiny (10,2 vs 9,7 g/dl). Mediana okresu obserwacji pacjentów z ośrodka MDACC wyniosła 32 miesiące a pacjentów z grupy kontrolnej 55 miesięcy.

Tab. 48. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badania Verstovsek 2010 i historycznej grupy kontrolnej.

Charakterystyka pacjentów	Badanie Verstovsek 2010		Historyczna grupa kontrolna (N=310)
	ośrodek MDACC (N=107)	ośrodek Mayo Clinic Rochester (N=51)	
Wiek, lata, mediana (zakres)	66 (40; 83)	61 (39; 79)	70 (30; 87)
-pacjenci w wieku ≤ 65 lat, n (%)	53 (49,5)	31 (60,8)	97 (31,3)
-pacjenci w wieku > 65 lat, n (%)	54 (50,5)	20 (39,2)	213 (68,7)
Odsetek mężczyzn, n (%)	61 (57,0)	37 (72,5)	203 (65,5)
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%):			
- niskie	0	6 (11,8)	0
- wysokie	10 (9,3)	6 (11,8)	0
- pośrednie-2	34 (31,4)	11 (21,6)	145 (46,8)
- nie określono	63 (58,9)	28 (54,9)	165 (53,2)
Hemoglobina, mediana [g/dl] (zakres)	10,2 (7,2; 16,9)	10,6 (7,4; 15,3)	9,7 (5,3; 16,9)
Łość białych krwinek, mediana [$\times 10^9/l$] (zakres)	18,9 (2,5; 202,1)	15,8 (2,0; 136,1)	12 (2,6; 361,2)
Łość płytek krwi, mediana [$\times 10^9/l$] (zakres)	277 (100; 1195)	223 (102; 978)	265 (100; 1820)
Długość śledziona, mediana [cm] (zakres)	19,0 (0,0; 36,0)	19,5 (0,0; 32,0)	6,0 (1,0; 36,0)

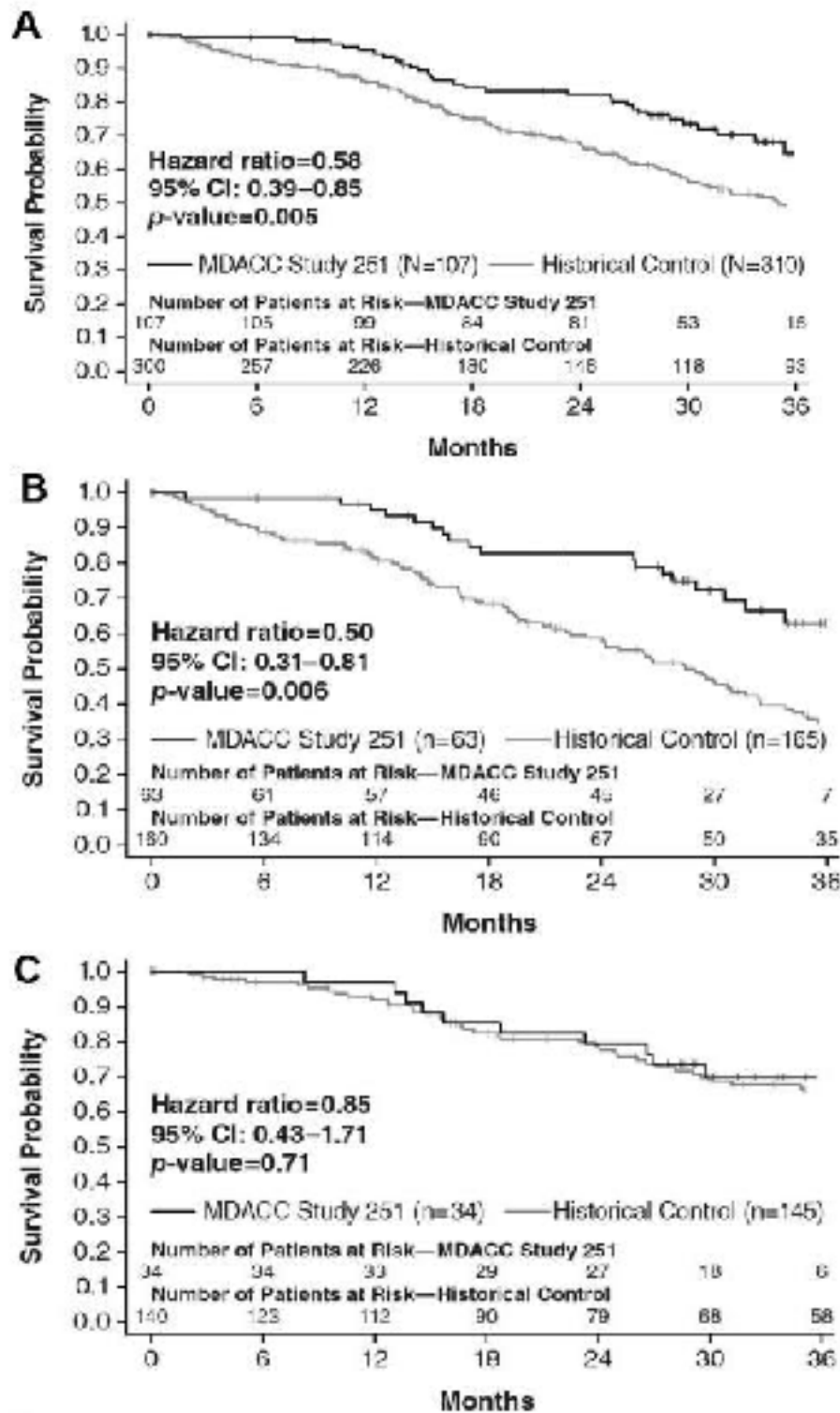
Pacjenci włączeni do badania w ośrodku MDACC leczeni byli ruksolitynibem w dawce początkowej od 10 mg do 50 mg BID (74% pacjentów) lub od 50 mg do 200 mg QD (26% pacjentów). W grupie kontrolnej przynajmniej jeden rodzaj terapii otrzymało 88% pacjentów (w publikacji nie sprecyzowano rodzaju terapii). Częstość przerwania leczenia ruksolitynibem w 1., 2., i 3. roku terapii wyniosła odpowiednio 24%, 36%, 46%.

Długookresowe wyniki z ośrodka MDACC potwierdziły skuteczność ruksolitynibu w redukcji wielkości śledziony oraz zmniejszeniu nasilenia objawów mielofibrozy. Wśród pacjentów z ośrodka MDACC 63% (61 z 97) uzyskało odpowiedź kliniczną ($\geq 50\%$ redukcja długości śledziony oceniona w badaniu palpacyjnym). Mediana utrzymania $\geq 50\%$ redukcji długości śledziony wyniosła 166 tyg. Nasilenie objawów klinicznych mierzone wskaźnikiem TSS podczas terapii ruksolitynibem uległo zmniejszeniu o średnio 60% podczas 2-letniego okresu obserwacji.

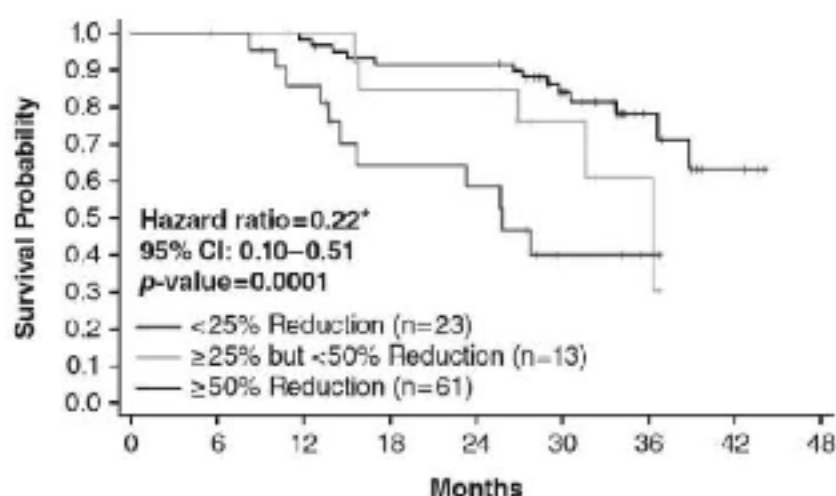
W trakcie terapii ruksolitynibem zmarło 33 pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 187 osób. Przeżycie całkowite było lepsze w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i w subpopulacji wysokiego ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS (odpowiednio HR=0,58; 95%CI: 0,39; 0,85; Ryc. 30. A i HR=0,50; 95%CI: 0,31; 0,81; Ryc. 30. B). W subpopulacji pacjentów ryzyka pośredniego-2 wg IPSS nie wykazano znamiennej różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą kontrolną (HR=0,85; 95%CI: 0,43; 1,71; Ryc. 30. C). Nie wykazano również znamiennej różnicy w przeżyciu całkowitym między grupą pacjentów ryzyka wysokiego i pośredniego-2 wg IPSS leczonych ruksolitynibem w ośrodku MDACC (HR=1,36; 95%CI: 0,64; 2,89). Dodatkowa analiza eksploracyjna wykazała, że czynnikiem istotnie wpływającym na przeżycie całkowite wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem był stopień zmniejszenia śledziony. Przeżycie całkowite u pacjentów, u których wystąpiło zmniejszeniem długości śledziony o co najmniej 50% było istotnie większe w porównaniu z pacjentami ze zmniejszeniem o co najwyżej 25% (HR=0,22; 95%CI: 0,10; 0,51; p=0,0001, Ryc. 31).

Częstość transformacji białaczkowej wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną była podobna i wyniosła odpowiednio 0,036 i 0,038 w przeliczeniu na jednego pacjenta na rok.

Ryc. 30. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolityni-
bem w ośrodku MDACC w ramach badania Verstovsek 2010 oraz pacjentów z historycznej
grypy kontrolnej: (A) ogólna populacja pacjentów (B) populacja z grupy ryzyka wysokie-
go wg IPSS, (C) populacja z grupy ryzyka pośredniego wg IPSS (Verstovsek 2012b<sup>Stąd nie
definiowana tabela</sup>).



Ryc. 31. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem w ośrodku MDACC w ramach badania Verstovsek 2010 w zależności od stopnia zmniejszenia długości śledziony ($\geq 50\%$, $\geq 25\%$ do $< 50\%$, $< 25\%$). (Verstovsek 2012b⁴¹).



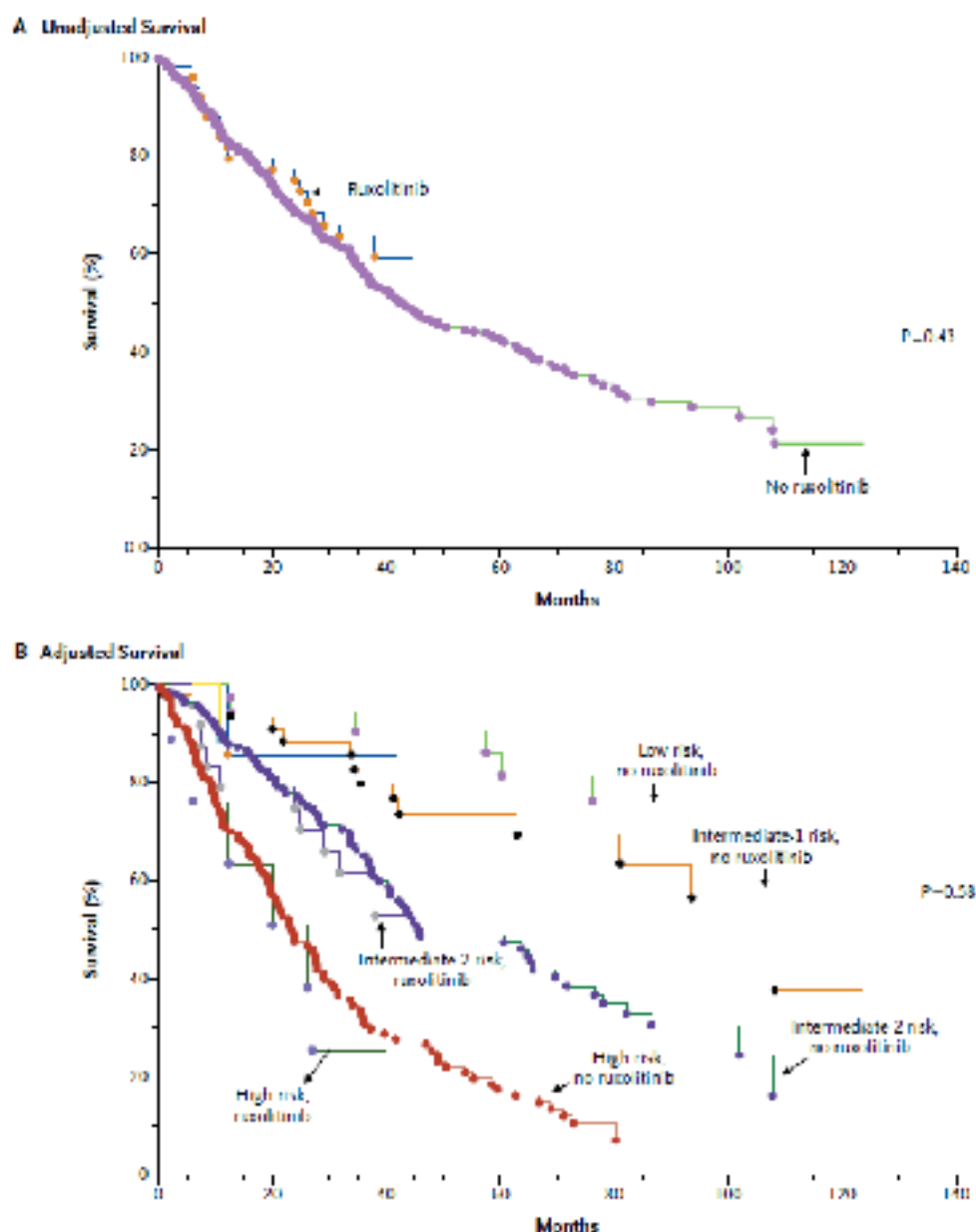
* dotyczy porównania grup, w których wystąpiło zmniejszenie długości śledziony $\geq 50\%$ vs $< 25\%$.

Odmienne wyniki uzyskano w analizie przeprowadzonej przez Tefferi i wsp. (2011a⁶⁷), którzy w formie listu do edytora przedstawili wyniki długoterminowej obserwacji 51 pacjentów włączonych do badania Verstovsek 2010^{68,70} w ośrodku Mayo Clinic Rochester. Analizę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych ruksolitynibem przeprowadzono w porównaniu z grupą kontrolnej, którą stanowiła historyczna kohorta pacjentów. Do grupy kontrolnej włączono 410 pacjentów z mielofibrozą pierwotną leczonych standardową terapią w Mayo Clinic Rochester w okresie 10 lat. Charakterystykę pacjentów leczonych ruksolitynibem przedstawiono w Tab 48.

Częstość przerwania leczenia ruksolitynibem w 1, 2 i 3. roku terapii wyniosła odpowiednio 51%, 72% i 89%. Według ujednoczonych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie ustanowionych przez IWG-MRT w 2006 r., odpowiedź na leczenie ocenioną zmniejszeniem wielkości śledziony, redukcją anemii, zmniejszeniem objawów ogólnych odnotowano odpowiednio u 29%, 21% i 63% pacjentów.

Do dnia wykonania analizy zmarło 18 pacjentów leczonych ruksolitynibem (35%). Przeżycie całkowite nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi ruksolitynibem a historyczną grupą kontrolną, zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego DIPSS-Plus (odpowiednio $p=0,43$ i $p=0,58$; Ryc. 32 A i B).

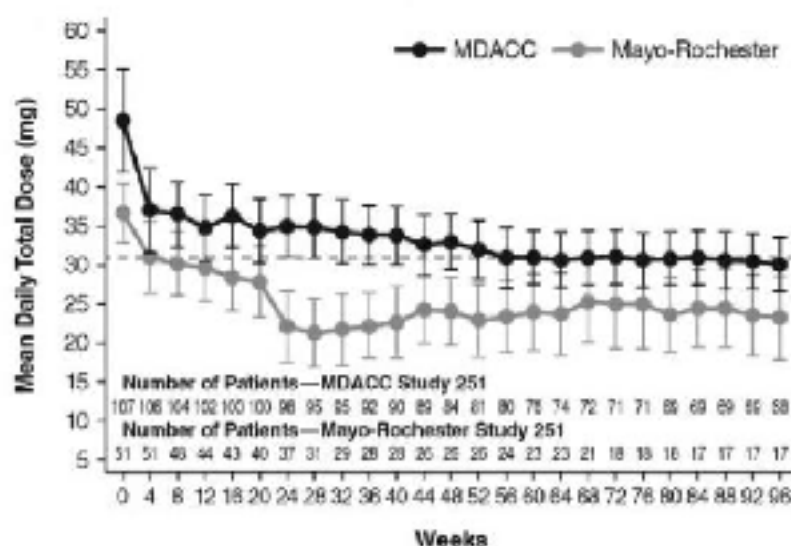
Ryc. 32. Krzywe Kaplana-Meier'a przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem w ośrodku Mayo Clinic Rochester w ramach badania Verstovsek 2010 oraz pacjentów z historycznej grypy kontrolnej: (A) ogólna populacja pacjentów, (B) subpopulacje w zależności od grupy ryzyka wg DIPSS-Plus (Tefferi 2011a⁶⁷).



Różnice w przeżyciu całkowitym pacjentów leczonych ruksolitynibem pomiędzy omówionymi analizami mogły wynikać z różnic w częstości przerwania terapii w każdym z ośrodków klinicznych. Większy odsetek pacjentów przerwał terapię w ośrodku Mayo Clinic Rochester w porównaniu z ośrodkiem MDACC. Ponadto analiza przeżycia pacjentów z ośrodka MDACC oparta została na większej populacji pacjentów leczonych ruksolitynibem. W obu analizach różniły się historyczne grupy kontrolne, wobec których porównano przeżycie całkowite pacjentów leczonych ruksolitynibem. Ponadto na gorsze przeżycie całkowite mogła mieć wpływ niższa średnia ogólna dawka ruksolitynibu, jaką

otrzymali pacjenci w ośrodku Mayo Clinic Rochester w porównaniu z ośrodkiem MDACC [Ryc. 33].

Ryc. 33. Średnie dobowe dawki ruksolitynibu stosowane podczas badania Verstovsek 2010 w ośrodku MDACC i ośrodku Mayo Clinic Rochester (Verstovsek 2012b⁴¹).



6.4.2 Skuteczność praktyczna

6.4.2.1 Stany Zjednoczone

Odnaleziono opracowanie opublikowane w czasopiśmie recenzowanym, dotyczące skuteczności praktycznej ruksolitynibu po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych (Geyer 2014⁴⁵). Wyniki analizy Geyer 2014 są zgodne z wynikami randomizowanych badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II i potwierdzają skuteczność ruksolitynibu w zmniejszaniu wielkości śledziony i objawów ogólnych u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną.

Analizą objęto 28 pacjentów, których leczono ruksolitynibem w jednym z ośrodków od listopada 2011 do maja 2012. Leczenie ruksolitynibem otrzymali chorzy na mielofibrozę pierwotną (N=15) i wtórną w przebiegu czerwonicy prawdziwej (N=6) i nadpłytkowości samoistnej (N=7). Większość pacjentów (96%) przed otrzymaniem ruksolitynibu otrzymywała co najmniej jedną z dostępnych terapii stosowanych w leczeniu objawów mielofibrozy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci mieli powiększoną śledzionę o średnio 12 cm (zakres 0-36 cm) i objawy ogólne związane z mielofibrozą: zmęczenie (78%), wczesne uczucie sytości (25%), poty nocne (68%), ból kości (21%), gorączka (11%). Pacjenci należeli do grupy ryzyka po średniego-1 (54%), po średniego-2 (18%) i wysokiego (29%) wg systemu prognostycznego DIPSS-Plus. Dziewiętnastu pacjentów rozpo-

często leczenie ruksolitynibem w dawce 20 mg BID, pozostali w dawce obniżonej ze względu na cytopenię lub zły stan ogólny.

Dane dotyczące skuteczności dostępne były dla 22 pacjentów, po okresie obserwacji o medianie 72 dni (zakres: 4; 144). Stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony u 64% pacjentów, natomiast brak wyczuwalnej śledziony w badaniu palpacyjnym stwierdzono u 36% chorych. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych takich jak: zmęczenie (u 75% pacjentów), wczesne uczucie sytości (71%), poty nocne (53%), ból brzucha (71%), świąd (56%), utrata masy ciała (69%), ból kości (33%) i gorączka (33%). Dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych dostępne były dla wszystkich pacjentów i dotyczyły głównie anemii i trombocytopenii. Przeprowadzenie przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych było konieczne u 9 pacjentów, z czego u trzech chorych występował obniżony poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem (< 9 g/dl). Zmniejszenie liczby płytek krwi wystąpiło u większości pacjentów i było o łagodnym stopniu nasilenia, w tym u pacjentów z obniżoną, początkową liczbą płytek krwi. U wszystkich pacjentów z początkowo obniżoną liczbą płytek krwi odnotowywano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych. Terapię ruksolitynibem przerwało 4 pacjentów (14%) z powodu progresji choroby wymagającej przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego (N=2), braku zmniejszenia objawów ogólnych (N=1) i biegunki (N=1). Dwóch pacjentów ze stwierdzoną anemią przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem przerwało terapię z powodu nasilającej się cytopenii. Po przerwaniu terapii ruksolitynibem nie stwierdzano nasilenia objawów ogólnych u żadnego z pacjentów.

6.4.2.2 Badanie JUMP

Badanie JUMP jest badaniem fazy IIb typu „*expanded-access*” prowadzonym w państwach, w których nie ma dostępu do leku Jakavi® poza badaniami klinicznymi. Jest to badanie wieloośrodkowe, prowadzone metodą otwartą, z którego w tym momencie dostępne są dane dla 1144 pacjentów z mielofibrozą poddanych terapii lekiem Jakavi® w dawce początkowej wynoszącej 5 mg, 15 mg lub 20 mg BID w zależności od początkowej liczby płytek krwi. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji leku Jakavi®. Dodatkowe analizy uwzględniają m.in.: zmianę wielkości śledziony, zmianę całkowitego wyniku nasilenia objawów zmierzoną kwestionariuszem FACT-Lymphoma (FACT-Lym), przeżycie bez progresji choroby i przeżycie całkowite. Do czerwca 2014 r., do badania włączono 2027 pacjentów z 25 państw. Planowana liczba pacjentów w badaniu wynosi 2500, a planowana końcowa analiza zostanie przeprowadzona gdy wszyscy pacjenci ukończą 24 tydzień terapii lub zakończą leczenie w badaniu z powodu komercyjnej dostępności leku w danym państwie.⁴⁷

Do badania JUMP kwalifikowano dorosłych pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej z

grupy ryzyka wysokiego, po średniego-2 lub pośredniego-1, z śledzioną wyczuwalną co najmniej 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego.

Odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne prezentujące wyniki badania JUMP. Pierwszy abstrakt dotyczył populacji 520 osób⁴⁶, drugi 1144 osób.⁴⁷ Wśród 1144 pacjentów włączonych do badania 58,8% (n=673) stanowiły osoby z pierwotną mielofibrozą, mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 18-89), 46,7% stanowiły kobiety, mediana początkowego powiększenia śledziony wynosiła 13 cm poniżej lewego łuku żebrowego, mediana liczby płytek krwi wyniosła $253 \times 10^9/l$, średnia całkowitego wyniku wg kwestionariusza FACT-Lym wyniosła 41,9. W momencie analizy danych z badania większość pacjentów (69%) pozostawało na terapii ruksolitynibem w ramach badania JUMP (35,5%) lub zakończyło terapię ruksolitynibem zgodnie z protokołem (33,5% przeszło na ruksolitynib dostępny komercyjnie). Głównymi przyczynami zaprzestania leczenia były zdarzenia niepożądane (13,8%), progresja choroby (7,1%) i zgon (3,8%).

Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 11,1 miesiąca. U większości pacjentów (75,7%) nastąpiła zmiana dawki leku a 23,9% miało przerwę w terapii ruksolitynibem.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane przedstawiono w Tab. 49. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia i trombocytopenia, jednak odsetek rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia tych zdarzeń był niewielki (łącznie 5,8%). Podczas terapii ruksolitynibem średnie stężenie hemoglobiny u pacjentów obniżyło się z poziomu początkowego (108 g/l) do najniższej wartości 85 g/l ok. 8-12. tygodnia terapii a następnie wróciło do poziomu bliskiego wartości początkowej po 12. tygodniu leczenia. Natomiast średnia liczba płytek krwi obniżyła się od wartości początkowej ($318 \times 10^9/l$) do poziomu najniższego $139 \times 10^9/l$ i pozostała stabilna w trakcie dalszej terapii.

Tab. 49. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane podczas terapii ruksolitynibem w badaniu JUMP.

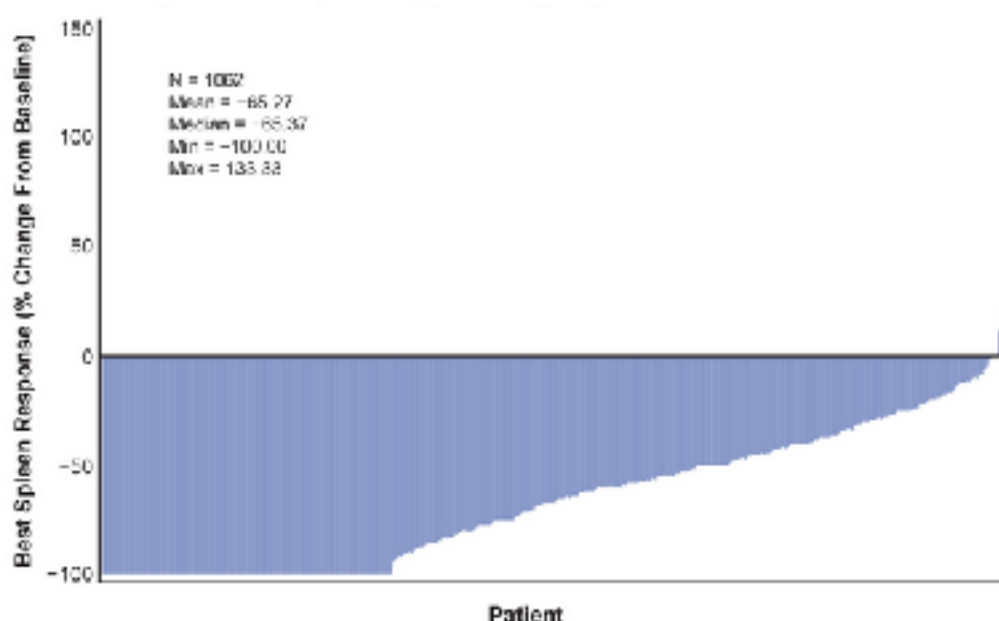
Zdarzenie niepożądane	Częstość %
Ciężkie zdarzenia niepożądane	32,3
<i>Hematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia</i>	
anemia	33,3
małopłytkowość	12,5
neutropenia	3,9
<i>Niekematologiczne zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia)</i>	
biegunka	14,5
gorączka	13,3
zmęczenie	12,9
osłabienie	12,5

Zdarzenie niepożądane	Częstość %
<i>Infekcje</i>	
zapalenie nosa i gardła	6,3
zakażenie układu moczowego	6,0
zapalenie płuc (ogółem)	5,3
zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia	3,6

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony ocenioną w badaniu palpacyjnym w 24 i 48. tygodniu terapii wyniósł odpowiednio 55% (431/782) i 61% (301/497), natomiast redukcję 25-50% osiągnęło odpowiednio 23% (181/782) i 18% (88/497). W dowolnym momencie terapii $\geq 50\%$ redukcję długości śledziony względem wartości wyjściowej odnotowano u 69% (733/1062) pacjentów.

Klinicznie istotna poprawa całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym była obserwowana już ok. 4 tygodnia terapii i utrzymywała się do 48. tygodnia (średnia zmiana względem wartości początkowej: 4 tydzień 11,0; 48 tydzień 9,4; zakres dla minimalnej istotnej różnicy wynosi od 6,5 do 11,2 punktu).

Ryc. 34. Największa odnotowana redukcja długości śledziony u indywidualnych pacjentów podczas 48 tygodni terapii ruksolitynibem w badaniu JUMP.⁴⁷



6.4.3 Wpływ leczenia ruksolitynibem na parametry hematologiczne

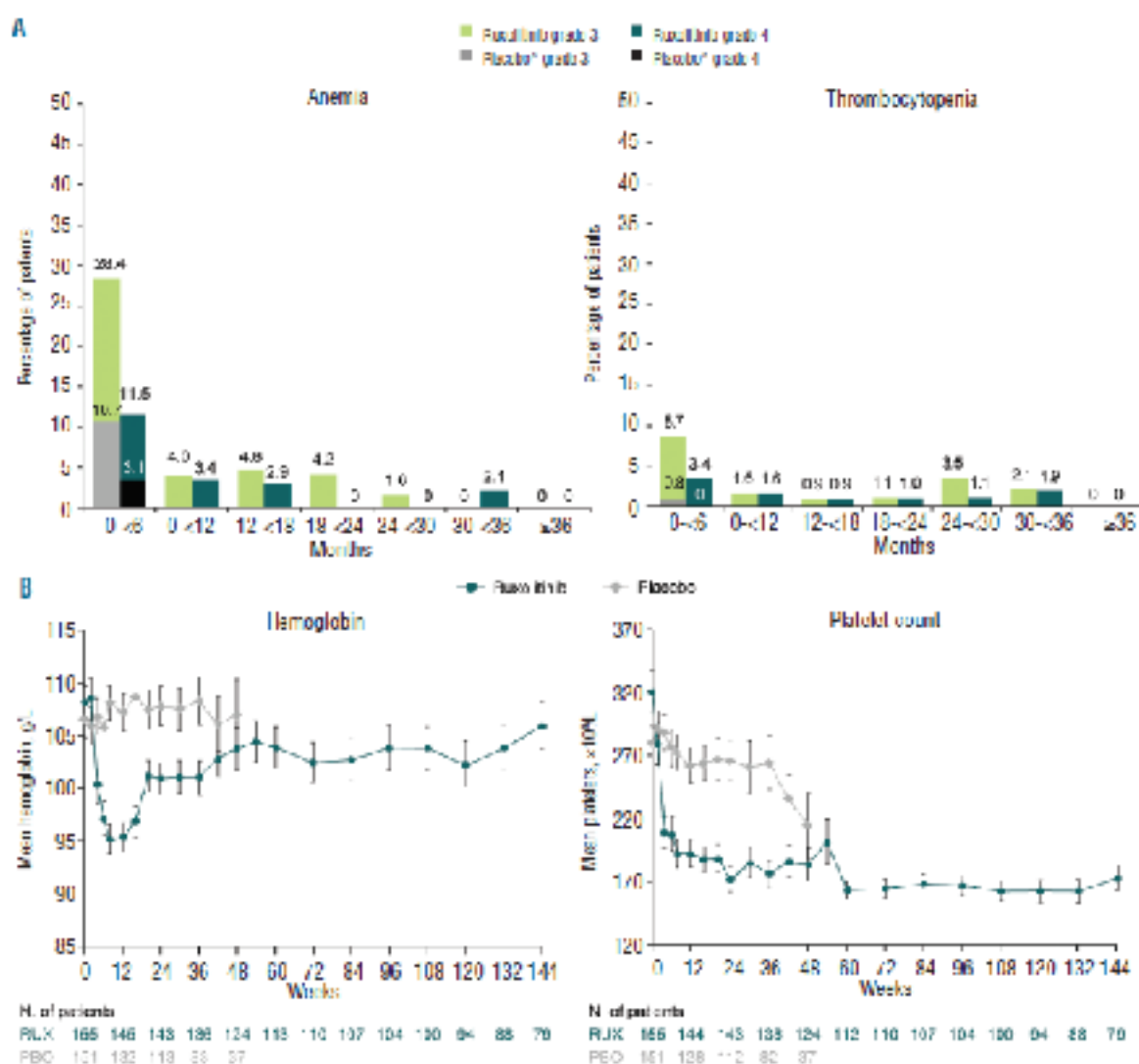
Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ruksolitynibu były zależne od dawki cytopenie spowodowane zmniejszeniem liczby płytek krwi lub czasowym obniżeniem poziomu hemoglobiny, szczególnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia. Powyższe zdarzenia niepożądane są spodziewaną konsekwencją mechanizmu działania leku.

W badaniach COMFORT częstość występowania nowych przypadków anemii i trombocytopenii lub pogorszenia do stopnia 3 lub 4 istniejących przypadków była najwyższa podczas pierwszych 8-12 tygodni terapii i zmniejszała się w trakcie wydłużania terapii (Ryc. 35). Zgodnie z powyższą obserwacją, średni poziom hemoglobiny u pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniach COMFORT obniżał się w ciągu pierwszych 8-12 tygodni terapii, a następnie wzrastał, utrzymując po 24 tyg. terapii w miarę stabilny poziom. Natomiast średnia liczba płytek krwi również ulegała obniżeniu w ciągu pierwszych 3-miesięcy terapii ruksolitynibem i pozostawała stabilna podczas dalszego leczenia (Ryc. 35, Ryc. 36).

W badaniach COMFORT, trombocytopenia i anemia występujące podczas terapii ruksolitynibem były dość skutecznie kontrolowane poprzez zmniejszenie dawki i/lub krótką przerwę w leczeniu oraz transfuzję koncentratu krwinek czerwonych w przypadku anemii. W konsekwencji tego cytopenie rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia ruksolitynibem.

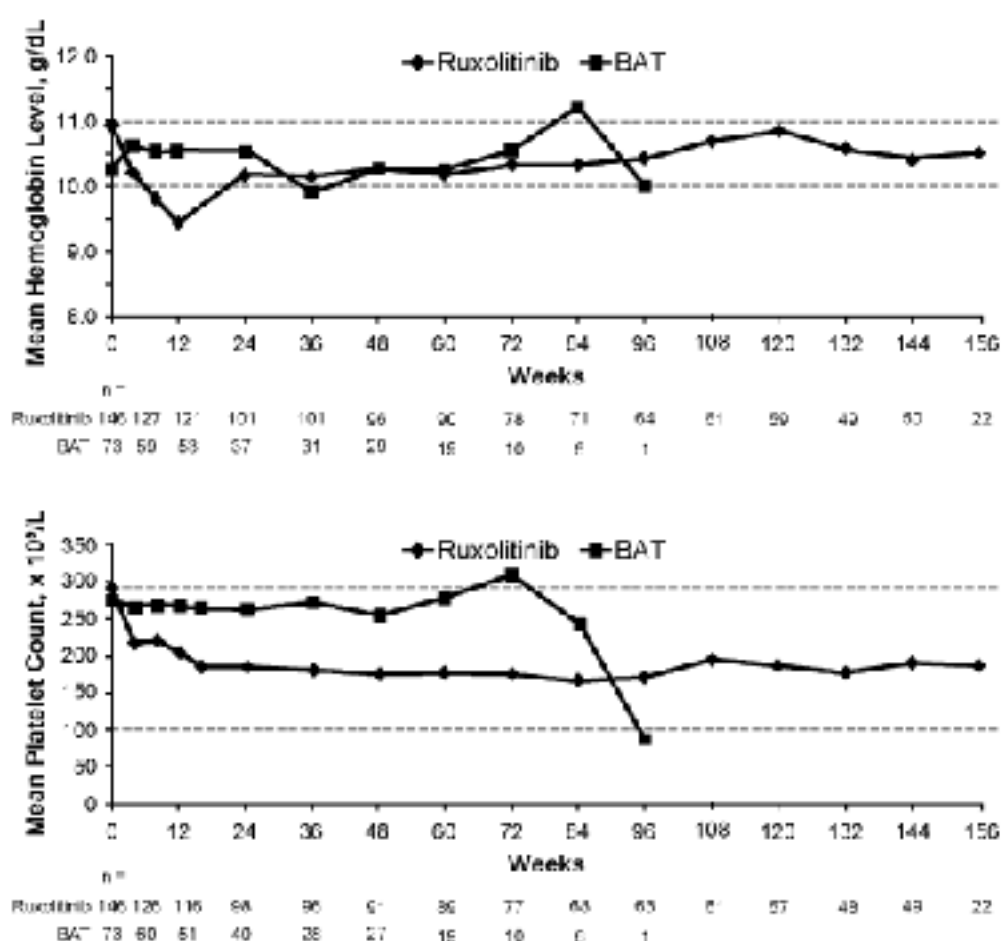
Żadne z aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w mielofibrozie nie nakładają ograniczeń stosowania ruksolitynibu, innych niż w ChPL, ze względu na profilu bezpieczeństwa leku. Wytyczne BCSH z 2014 r.⁴⁹ w przypadku pacjentów z anemią lub trombocytopenią przed rozpoczęciem terapii ruksolitynibem, ale z liczbą płytek krwi $>50 \times 10^9/l$, zalecają niższą początkową dawkę leku np.: 5 mg BID. Natomiast w przypadku anemii występującej w trakcie leczenia zalecane jest zmniejszenie dawki leku lub równoczesne stosowanie leków stymulujących erytropoezę i/lub steroidów anabolicznych takich jak danazol.

Ryc. 35. Bezpieczeństwo ruksolitynibu vs placebo (wyniki badania COMFORT-1): (A) Częstość występowania anemii i trombocytopenii (nowe przypadki lub pogorszenie istniejących do 3. lub 4. stopnia nasilenia), (B) Średni poziom hemoglobiny oraz średnia liczba płytek krwi podczas terapii.⁴¹



*dane pacjentów z grupy placebo prezentowane są maksymalnie dla okresu 6 miesięcy, ponieważ wszyscy pacjenci otrzymujący placebo w momencie głównej analizy przeszli do drugiego ramienia badania lub w ciągu 3 miesięcy po głównej analizie zakończyli udział w badaniu

Ryc. 36. Bezpieczeństwo ruksolitynibu vs BAT (wyniki badania COMFORT-11): średni poziom hemoglobiny oraz średnia liczba płytek krwi podczas terapii.¹⁵



*Wyniki grupy ruksolitynibu prezentowane są z fazy randomizowanej oraz fazy przedłużonej, natomiast wyniki grupy BAT prezentowane są tylko z fazy randomizowanej bez wyników oceny po przejściu do drugiego ramienia badania.

6.4.4 Wpływ leczenia ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego

Mielofibroza charakteryzuje się postępującym zwłóknieniem szpiku kostnego i nieefektywną, pozaszpikową hematopoezą powodującą powiększenie śledziona, wystąpienie wyniszczających objawów oraz skrócenie przeżycia. Konwencjonalne terapie nie wykazały znacznego wpływu na poprawę zwłóknienia szpiku kostnego.

Odnaleziono abstrakty konferencyjne prezentujące dane dotyczące wpływu długookresowej terapii ruksolitynibem na zwłóknienie szpiku kostnego. Kvasnicka i wsp.^{50,51} dokonali oceny wpływu terapii ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego u pacjentów z mielofibrozą leczonych w ośrodku MDACC (MD Anderson Cancer Center, Houston) w ramach badania Verstovsek 2010^{67,68}. Uzyskane wyniki porównano z wynikami kohorty pacjentów leczonych BAT (ang. *best available therapy*). Dane pacjentów leczonych BAT

pochodziły z wieloośrodkowej, niezależnej, obserwacyjnej bazy danych i były zbierane prospektywnie. Pacjentów z grupy BAT leczono różnymi terapiami stosowanymi sekwencyjnie lub pozostawiano na obserwacji; większość pacjentów otrzymywała terapię hydroksymocznikiem, kilkoro pacjentów leczono interferonem-alfa. Zmiany względem wartości początkowej stopnia zwłóknienia szpiku klasyfikowano jako poprawa, stabilizacja lub pogorszenie.

Charakterystykę pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 50. Zestawienie charakterystyki pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz leczonych BAT.

Parametr	Ruksolitynib	BAT
Wiek, średnia, lata	66,8	59,3
Płeć, kobiety/mężczyźni, %	44/56	53/47
Stopień ryzyka wg IPSS, %		
wysokie	59	18
pośrednie-2	28	17
pośrednie-1	13	37
niskie	0	28
Rozmiar śledziony (średnia długość śledziony poniżej lewego łuku żebrowego w badaniu palpacyjnym), cm	18,8	3,8

Podczas terapii ruksolitynibem biopsje szpiku wykonano na początku badania a następnie po 24 (n=68 pacjentów), 48 (n=38), 54 (n=24), 60 (n=10) i 66 (n=4) miesiącach terapii. Stopień zwłóknienia szpiku był oceniany wg 4-stopniowej skali WHO (0-3) niezależnie przez dwóch autorów, a następnie sprawdzany przez 3 autora. Końcową ocenę stopnia zwłóknienia szpiku przyznawano w drodze porozumienia 3 autorów zaślepionych co do charakterystyki i wyników pacjentów. Dokładność oceny dla losowo wybranych biopsji sprawdziło konsorcjum 8 hematologów z *European Leukemia NET*.

Na początku badania zwłóknienie szpiku kostnego stopnia 1., 2. i 3. odnotowano odpowiednio u 22%, 53% i 25% z 68 pacjentów leczonych ruksolitynibem. Rozkład stopni zwłóknienia szpiku na początku terapii nie różnił się między grupą ruksolitynibu i kohortą osób leczonych BAT (p=0,308). Po 24, 48 i 60 miesiącach terapii, więcej pacjentów w grupie ruksolitynibu odnotowywało poprawę lub stabilizację stopnia zwłóknienia szpiku względem wartości początkowej w porównaniu z grupą BAT. Natomiast pogorszenie zwłóknienia szpiku było częściej odnotowywane w grupie leczonych BAT w porównaniu z grupą ruksolitynibu (Tab. 51). Większość pacjentów leczonych ruksolitynibem uzyskała trwałą redukcję wielkości śledziony; wpływ leczenia na zmniejszenie

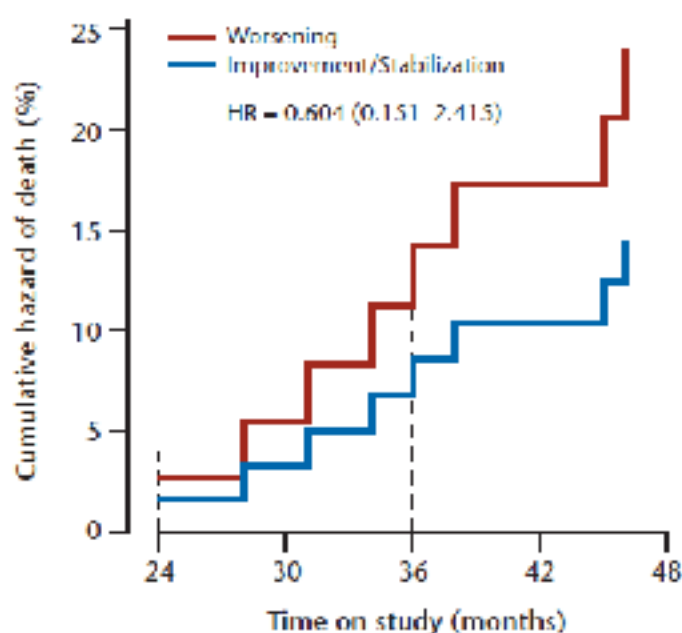
wielkości śledzony był powiązany z poprawą lub stabilizacją morfologii szpiku kostnego. U pacjentów leczonych ruksolitynibem, poprawa lub stabilizacja morfologii szpiku kostnego w 24. tygodniu terapii wiązała się z redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z pogorszeniem morfologii szpiku kostnego w 24. tygodniu terapii (HR=0,604; 95%CI: 0,151; 2,415; Ryc. 37).

Tab. 51. Odsetek pacjentów z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem stopnia zwłóknienia szpiku podczas terapii ruksolitynibem w porównaniu z kohortą pacjentów leczonych BAT.

	24. miesiąc		48. miesiąc		60. miesiąc*	
	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT	Ruksolitynib	BAT
<i>Wszyscy pacjenci</i>	N=68	N=97	N=38	N=63	N=26	N=32
Poprawa, %	15	6	24	2	35	3
Stabilizacja, %	57	54	50	46	42	28
<i>Pacjenci z zwłóknieniem szpiku <3 stopnia**</i>	N=51	N=63	N=32	N=44	N=23	N=29
Pogorszenie, %	37	62	31	75	26	76
OR (95%CI)	0,40 (0,18; 0,87)		0,16 (0,06; 0,46)*		0,07 (0,01; 0,34)	

*pacjenci z oceną stopnia zwłóknienia szpiku w 54., 60. lub 66. miesiącu terapii (ostatni uzyskany pomiar)
 **pacjentów z 3 stopniem zwłóknienia szpiku na początku badania wykluczono ponieważ mogli osiągnąć jedynie poprawę lub stabilizację
 *OR = 0,11 (95%CI: 0,03; 0,43) w abstrakcie prezentowanym na konferencji *European Hematology Association*⁶¹

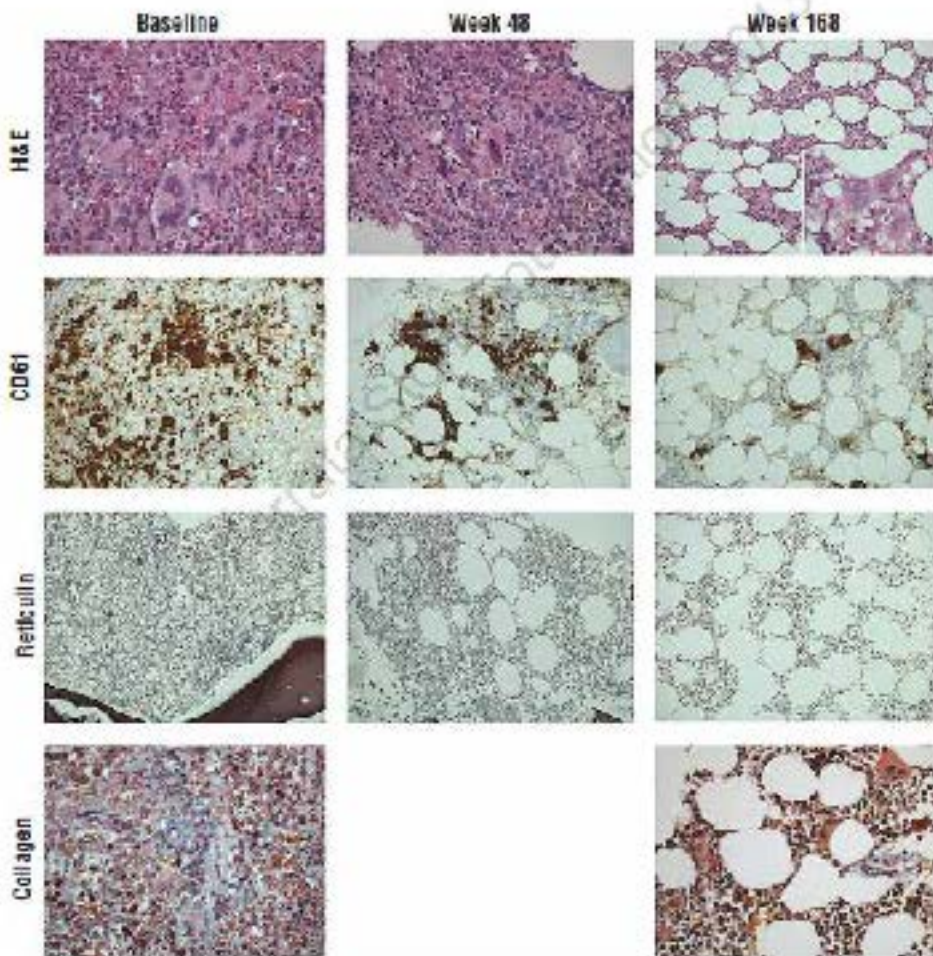
Ryc. 37. Ryzyko zgonu w zależności od odpowiedzi szpiku kostnego na leczenie bądź braku odpowiedzi w 24. tygodniu terapii (kohorta leczonych ruksolitynibem).



HR = hazard ratio; Rus = ruxolitinib

Istnieją również doniesienia o rezolucji zwłóknienia szpiku kostnego podczas terapii ruksolitynibem. Odnaleziono publikację pełnotekstową (Wilkins 2013⁵²), w której opisano przypadek pacjenta leczonego ruksolitynibem w ramach badania COMFORT-II. Pacjent (wiek 74 lata) zgłosił się do kliniki z objawami podmiotowymi (poty nocne, gorączka), występującym świądem oraz śledzioną powiększoną 26 cm poniżej lewego łuku żeberowego. W momencie włączenia do badania u mężczyzny potwierdzono mielofibrozę wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz przypisano do kategorii ryzyka pośredniego 2 wg IPSS. Na początku badania zastosowano dawkę ruksolitynibu wynoszącą 15 mg BID. Po 4 tygodniach terapii ruksolitynibem odnotowano 30% zmniejszenie długości śledziony ocenione palpacyjnie. Odpowiedź śledziony na leczenie stwierdzono w 24 tygodniu terapii (zmniejszenie objętości śledziony o 42%), 48 tygodniu (zmniejszenie o 58%) oraz podczas ostatniego pomiaru w 144 tygodniu (zmniejszenie o 75%). Po 168 tygodniach leczenia ruksolitynibem analiza szpiku kostnego wskazała na istotną poprawę. Odnotowano redukcję zwłóknienia szpiku z 3 stopnia wg WHO na stopień 0 (Ryc. 38). Po 168. tygodniach terapii ruksolitynibem u pacjenta stwierdzono rezolucję szpiku kostnego oraz normalizację hematopoezy.

Ryc. 38. Charakterystyka histologiczna szpiku kostnego na początku badania oraz po 48. i 168. tygodniach terapii ruksolitynibem. (H&E – hematoksylina i eozyna; Wilkins 2013⁵²).



6.4.5 Informacje z EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa ruksolitynibu.

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono profil zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas terapii ruksolitynibem pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.¹ W dniu 25.11.2015 r. przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA pod kątem dodatkowych informacji o bezpieczeństwie leku. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ruksolitynibu na stronie internetowej URPL oraz EMA. Na stronie internetowej FDA, odnaleziono informacje na temat wprowadzonych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jakafi (ruksolitynib) związanych z bezpieczeństwem leku.⁵³ Zmiany dotyczyły: ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych zakażeń prątkami i wirusami; informacji o przypadkach gruźlicy raportowanych podczas terapii Jakafi; ryzyka zaostrzenia objawów mielofibrozy po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia lekiem Jakafi; możliwości zwiększania przez lek Jakafi ryzyka wystąpienia niektórych nowotworów skóry niebędących czerniakiem oraz przypadkach nowotworów skóry innych niż czerniak, m.in.: rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak z komórek Merkla, raportowanych podczas terapii Jakafi.

7 WNIOSKI

Ruksolitynib stanowi ważną alternatywę w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych związanych z mielofibrozą w porównaniu z dotychczas dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Ruksolitynib jest pierwszym lekiem, który umożliwia uzyskanie znaczącej, długotrwałej korzyści klinicznej pod względem redukcji splenomegalii, objawów ogólnych oraz poprawy jakości życia. Istnieją również dane wskazujące na pozytywny wpływ długoterminowej terapii ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego. Wyniki randomizowanych badań klinicznych i badań obserwacyjnych wskazują, że terapia ruksolitynibem wydłuża przeżycie pacjentów z mielofibrozą w porównaniu z brakiem leczenia oraz konwencjonalnymi opcjami terapeutycznymi. Spośród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych wyłącznie allogeniczny przeszczep szpiku kostnego umożliwia całkowite wyleczenie. Jednak ze względu na toksyczność i ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, w tym śmiertelność po zabiegu na poziomie 30%, a po 1 roku 50%, zabieg ten jest zalecany wyłącznie w wąskiej grupie pacjentów tj. młodych, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i agresywny przebieg choroby. Ruksolitynib daje szansę na poprawę jakości życia i kontrolę choroby przede wszystkim u pacjentów niekwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku, przy znacząco mniejszych działaniach niepożądanych. Leczenie ruksolitynibem jest dobrze tolerowane pod względem niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano wystąpienie anemii, trombocytopenii i neutropenii. Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ruksolitynibu były odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub wstrzymaniu podawania ruksolitynibu lub też, w uzasadnionych przypadkach, transfuzji krwi.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruxolitynibu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 20.10.2015

1.	*primary myelofibrosis* [mesh]	5061
2.	primary myelofibros* [tw]	5487
3.	bone marrow fibros* [tw]	483
4.	nonleukemic myelos* [tw]	4
5.	myelofibros* [tw]	6870
6.	myeloid metaplasia* [tw]	1155
7.	myeloderos* [tw]	194
8.	idiopathic myelofibros* [tw]	826
9.	agnogenic myeloid metaplasia* [tw]	359
10.	osteomyelofibros* [tw]	137
11.	secondary myelofibros* [tw]	121
12.	post polycythemia vera myelofibrosis [tw]	26
13.	post essential thrombocythemia myelofibrosis [tw]	19
14.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	7298
15.	*INCB018424* [Supplementary Concept]	235
16.	ruxolitinib [tw]	362
17.	[INCB-018424 [tw]	2
18.	Jakavi [tw]	6
19.	Jakafi [tw]	18
20.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	424
21.	#14 AND #20	257

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w bazie EMBASE na dzień 20.10.2015

1.	'primary myelofibrosis'/exp OR 'primary myelofibroses'	3850
2.	'bone marrow fibrosis'/exp OR 'bone marrow fibroses'	7520
3.	'nonleukemic myelosis' OR 'nonleukemic myeloses'	3
4.	'myelofibrosis'/exp OR 'myelofibroses'	7538
5.	'myeloid metaplasia'/exp OR 'myeloid metaplasias'	3,851
6.	'myeloid sclerosis'/exp OR 'myeloid scleroses'	7520
7.	'idiopathic myelofibrosis'/exp OR 'idiopathic myelofibroses'	3850
8.	'agnogenic myeloid metaplasia'/exp OR 'agnogenic myeloid metaplasias'	3849
9.	'osteomyelofibrosis' OR 'osteomyelofibroses'	232
10.	'secondary myelofibrosis' OR 'secondary myelofibroses'	208
11.	'post polycythemia vera myelofibrosis'	46
12.	'post essential thrombocythemia myelofibrosis'	54
13.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	10218
14.	'incb 018424'/exp	1506
15.	'ruxolitinib'/exp	1506
16.	'incb-018424'/exp	1506
17.	'jakavi'/exp	1506
18.	'jakafi'/exp	1506
19.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1506
20.	#13 AND #19 AND [embase]/lim	813

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w bazie Cochrane na dzień 20.10.2015

1.	[NCB018424:ti,ab,kw	10
2.	[NCB-01842:ti,ab,kw	0
3.	ruxolitinib:ti,ab,kw	60
4.	jakavi:ti,ab,kw	1
5.	jakafi:ti,ab,kw	0
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	64
7.	#6 in Cochrane Reviews	1
8.	#6 in Other Reviews	1
9.	#6 in Clinical Trials	57
10.	#6 in Methods Studies	0
11.	#6 in Technology Assessments	5
12.	#6 in Economic Evaluations	0
13.	#6 in Cochrane Groups	0

8.4 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących ruksolitynibu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Marti-Carvajal 2015 (przegląd Cochrane)	Marti-Carvajal AJ, Anand V, Sola I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2015,4:CD010298.	IA
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. Ruxolitinib (Jakavi®) for myelofibrosis. January 14, 2013. Źródło: http://www.pcodr.ca/fidc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf [dostęp: 30.01.2013]	IB
Gu 2013	Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. <i>Exp Ther Med</i> . 2013 Mar;5(3):927-931.	IB

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3

8.5 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
Rosental 2014 ⁵⁴	brak cech przeglądu systematycznego (wyszukiwanie publikacji przeprowadzono w jednej bazie danych Medline)
Santos 2014 ⁵⁵	brak cech przeglądu systematycznego

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych ruksolitynibu

Kod badania	Przypis	Podtyp badania*
COMFORT-I	<p>Wyniki fazy randomizowanej:</p> <p>Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Mar 1;366(9):799-807.</p> <p><i>Suplement do Verstovsek 2012:</i></p> <p>http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110557&viewType=Popup&viewClass=Suppl</p> <p>Wyniki z 2-letniego okresu obserwacji:</p> <p>Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. <i>Haematologica.</i> 2013 Dec;98(12):1865-71.</p> <p><i>Suplement do Verstovsek 2013:</i></p> <p>http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2013/12/10/haematol.2013.092155.DCI/2013.092155.Verstovsek_suppl.pdf</p> <p>Wyniki z 3-letniego okresu obserwacji:</p> <p>Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. <i>Haematologica</i> 2015;100:479-488</p> <p><i>Suplement do Verstovsek 2015:</i></p> <p>http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2015/04/01/haematol.2014.115840.DCI/2014.115840.VERSTOVSEK_SUPPL.pdf</p>	IIA
COMFORT-II	<p>Wyniki fazy randomizowanej:</p> <p>Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Mar 1;366(9):787-98.</p> <p><i>Suplement do Harrison 2012:</i></p> <p>http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&viewType=Popup&viewClass=Suppl</p> <p>Wyniki z 3-letniego okresu obserwacji:</p> <p>Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. <i>Blood</i> 2013;122:4047-4053.</p>	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		

8.7 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przyczyny odrzucenia
Daininger 2015 ²⁶	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Geyer 2013 ⁴⁶	badanie obserwacyjne
Harrison 2013 ⁴⁷	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I i COMFORT-II
Jung 2015 ²⁸	brak grupy kontrolnej
McMullin 2015 ²⁹	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-II
Mead 2015 ²⁸	brak grupy kontrolnej
Mesa 2013a ⁶¹	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Mesa 2013b ⁶²	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Mesa 2014 ⁶³	analiza wtórna wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II
Mesa 2015 ⁶⁴	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Oritani 2015 ⁶⁵	wyniki dla podgrupy pacjentów z badania klinicznego II fazy Jung 2015
Talpac 2013 ⁶⁶	brak grupy kontrolnej
Tefferi 2011a ⁶⁷	list do edytora
Tefferi 2011b ⁶⁸	opis przypadków
Vannucchi 2015 ⁶⁶	analiza wtórna wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II
Verstovsek 2010 ^{69,70}	brak grupy kontrolnej
Verstovsek 2012b ⁴¹	analiza przżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem w trakcie badania I/II ruksolitynibu z historyczną grupą kontrolną leczoną standardową terapią
Verstovsek 2013b ⁷¹	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Verstovsek 2014 ⁷²	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I

8.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.²

8.9 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metodyka badania	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala badań				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg badań						

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka (zakres)	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Populacja	Liczebność populacji (N)	Interwencja, dawka (zakres)	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Opis procedury przypisania pacjentów do leczenia	Metoda badania	Typ analizy	Udział sponsora

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja	Wiek (lata)	Odsetek mężczyzn, n (%)	Status ECOG	Rozpoznanie, n (%)			Grupa ryzyka wg IPSS, n (%)			Pacjenci leczeni wcześniej hydroksymocznikiem, n (%)	Mediana długości śledziona palpacyjnym, cm (zakres)	Mediana objętości śledziona, cm ³ (zakres)	Obecność mutacji JAK2 V617F, n (%)
					PDP	PPV-DIP	PET-DIP	wysokie	pośrednie-2	nie określone				

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy katagoryczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	p

Punkt końcowy	Kod badania	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Istotność statystyczna

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RR (95% CI)	P	RD (95% CI)	P

8.10 Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS, ang. *International Prognostic Scoring System*) oraz wersja zmodyfikowana - Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (DIPSS, ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System*)⁷³

Niekorzystne czynniki rokownicze uwzględniane w systemie IPSS:

1. Anemia Hb < 10g/dl
2. Leukocyty > 25 x 10⁹/l
3. Liczba blastów we krwi obwodowej ≥ 1%
4. Objawy ogólne
5. Wiek > 65 lat

System prognostyczny DIPSS bazuje na tych samych zmiennych co skala IPSS, jednak za stężenie Hb mniejsze niż 10 g/dl przypisywane są dwa punkty.

Ocena ryzyka zgonu oraz długości przeżycia chorych na mielofibrozę określana jest wg sumarycznej liczby występujących niekorzystnych czynników rokowniczych, stwierdzanych w momencie rozpoznania choroby. Grupy poziomu ryzyka w zależności od występujących czynników ryzyka wraz z medianami przeżycia przedstawiono w Tab. 52

Tab. 52. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemów prognostycznych.

Kategoria ryzyka	IPSS		DIPSS	
	Liczba punktów	Mediana przeżycia (lata)	Liczba punktów	Mediana przeżycia (lata)
Niskie	0	11,3	0	-
Pośrednie-1	1	7,9	1-2	14,2
Pośrednie-2	2	4	3-4	4
Wysokie	≥3	2,3	5-6	1,5

8.11 System prognostyczny opracowany przez Dupriez⁷⁴

System prognostyczny opracowany przez Dupriez i wsp. (1996⁷⁴) wyodrębnia trzy kategorie ryzyka w oparciu o poziom hemoglobiny i liczbę leukocytów. Wg powyższego systemu mediana przeżycia pacjentów kształtuje się od około 1,2 do 7,7 lat w zależności od klasy ryzyka (Tab. 53).

Tab. 53. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.

Poziom hemoglobiny i liczba leukocytów	Ryzyko	Przeżycie [lata]
Hb > 10 g/dl i liczba leukocytów od 4 do 30×10^6 /dl	niskie	7,7
Hb < 10 g/dl lub liczba leukocytów < 4×10^6 /dl lub > 30×10^6 /dl	pośrednie	2,2
Hb < 10 g/dl i liczba leukocytów < 4×10^6 /dl lub > 30×10^6 /dl	wysokie	1,2
Hb - hemoglobina		

8.12 Skala sprawności WHO/Zubroda/ECOG⁷⁵

Stopień sprawności	Opis
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	zgon

8.13 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment* i *European LeukemiaNet (IWG-MRT i ELN)*

Poniżej zamieszczono aktualne kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą, zaproponowane przez IWG-MRT i ELN.²⁰

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Całkowita remisja (CR – ang. <i>complete remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów ≤ 5%, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; < 2% niedojrzałych komórek szpiku lub < 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy
Częściowa remisja (PR – ang. <i>partial remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 100 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; < 2% niedojrzałych komórek szpiku lub < 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów ≤ 5%, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 85 i < 100 g/l; liczba neutrofilii ≥ 1,0 x 10⁹/l i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 50 i < 100 x 10⁹/l; < 2% niedojrzałych komórek szpiku; < 5% niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
<p>Kliniczna poprawa (CI – ang. <i>clinical improvement</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie nasilenia anemii, zmniejszenie wielkości śledziony lub objawów ogólnych bez występowania któregokolwiek z kryteriów postępującej choroby (PD – ang. <i>progressive disease</i>) lub zwiększenia nasilenia anemii, trombocytopenii lub neutropenii wg definicji opisanych poniżej. <p><u>Zmniejszenie nasilenia anemii (odpowiedź anemii na leczenie):</u> u chorych niezależnych od przetoczeń krwi przed podjęciem leczenia – wzrost stężenia Hb ≥ 20 g/l; u chorych zależnych od przetoczeń krwi* – niezależność od przetoczeń rozumiana jako brak konieczności przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w każdym 12-tygodniowym interwale czasowym badania klinicznego</p> <p><u>Zmniejszenie wielkości śledziony (odpowiedź śledziony na leczenie):</u> niewyczuwalna śledziona w badaniu palpacyjnym w przypadku początkowego powiększenia o 5-10 cm poniżej lewego łuku żebrowego# lub zmniejszenie śledziony o $\geq 50\%$ w przypadku początkowego powiększenia > 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego#. Zmniejszenie wielkości śledziony, która przed leczeniem była powiększona o < 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego, nie kwalifikuje się jako odpowiedź śledziony na leczenie.</p> <p># Odpowiedź śledziony na leczenie wymaga potwierdzenia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ w badaniu obrazowym metodą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Co więcej redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ oceniona w badaniu MRI/CT stanowi odpowiedź śledziony na leczenie bez względu na to co zgłoszono w badaniu fizykalnym.</p> <p><u>Zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych (odpowiedź objawów na leczenie):</u> zmniejszenie o $\geq 50\%$ wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS – ang. <i>total symptom score</i>) ocenianych przez pacjenta w kwestionariuszu <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)</i>**</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia anemii:</u> konieczność przeprowadzenia przetoczeń krwi lub spadek stężenia Hb ≥ 20 g/l w porównaniu do stężenia wyjściowego z okresu 12 tyg. przed leczeniem</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia trombocytopenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu minimalnej liczby płytek krwi $\geq 25\,000 \times 10^9/l$</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia neutropenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu absolutnej liczby neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$</p>

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Postępująca choroba (PD – ang. <i>progressive disease</i>)	<p>Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powiększona śledziona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebr owego, niestwierdzona wcześniej w badaniu palpacyjnym • wzrost o $\geq 100\%$ długości śledziony oceniony palpacyjnie w przypadku początkowego powiększenia 5-10 cm poniżej lewego łuku żebr owego • wzrost o 50% długości śledziony oceniony palpacyjnie w przypadku początkowego powiększenia > 10 cm poniżej lewego łuku żebr owego • transformacja białaczkowa – liczba blastów szpiku kostnego $\geq 20\%$ • $\geq 20\%$ blastów we krwi obwodowej związana z absolutną liczbą blastów $\geq 1 \times 10^9/l$, utrzymującą się co najmniej przez 2 tyg.
Stabilna choroba (SD – ang. <i>stable disease</i>)	Niespełnienie żadnego z kryteriów stanowiących o CR, PR, CI lub PD.
Nawrót choroby (R – ang. <i>relapse</i>)	<p>Wystąpienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie spełnianie kryteriów przynajmniej odpowiedzi klinicznej (CK) po wcześniejszym stwierdzeniu CR, PR lub CI • zwiększenie nasilenia anemii utrzymujące się co najmniej 1 mies. mimo wcześniejszego stwierdzenia poprawy • powiększenie śledziony utrzymujące się co najmniej 1 mies. mimo wcześniejszego stwierdzenia poprawy
Remisja cytogenetyczna	<p>Badanie co najmniej 10 metafaz, potwierdzone po 6 miesiącach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź: brak wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości • częściowa odpowiedź: redukcja o $\geq 50\%$ liczby metafaz z nieprawidłowościami
Remisja molekularna	<p>Badanie molekularne granulocytów pobranych z krwi obwodowej, potwierdzone po 6 miesiącach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź: brak wcześniej stwierdzanych nieprawidłowości • częściowa odpowiedź: redukcja o $\geq 50\%$ ilości nieprawidłowego allelu (częściowa odpowiedź dotyczy wyłącznie pacjentów, u których stwierdzono się co najmniej 20% nieprawidłowego allelu)
Nawrót cytogenetyczny/molekularny	Ponowne pojawienie się wcześniej istniejących nieprawidłowości cytogenetycznych lub molekularnych.

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
	<p>* zależność od przetoczeń czerwonych krwinek zdefiniowana jako przetoczenie ≥ 6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (PRBC) w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem leczenia dla poziomu Hb < 85 g/l oraz gdy nie występowały krwawienia lub anemia wynikająca z dotychczasowego leczenia. Ponadto ostatnie przetoczenie krwi musi wystąpić co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania.</p> <p>** kwestionariusz MPN-SAF odnosi się do stopnia nasilenia objawów ogólnych ocenianych przez pacjenta i zawiera pytania dotyczące: zmęczenia, koncentracji, wczesnego uczucia sytości, nieaktywności, potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy wyobraźalny). Wskaźnik nasilenia objawów (TSS) stanowi sumę punktów za poszczególne objawy i wynosi od 0-100.</p> <p>†postępująca choroba oceniona na podstawie splenomegalii wymaga potwierdzenia w badaniu MRI lub CT wzrostu objętości śledziony o $\geq 25\%$ względem wartości początkowej.</p>

8.14 Kwestionariusz MFSAF v2.0

Kwestionariusz MFSAF v 2.0, stosowany w badaniu COMFORT-I (źródło: dane zleceniodawcy).

	Absent 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Worst Imaginable 10
1	During the past 24 hours, how severe were your worst <u>night sweats</u> (or feeling hot or flushed) due to MF?										
2	During the past 24 hours, how severe was your worst <u>titchiness</u> due to MF?										
3	During the past 24 hours, how severe was your worst <u>abdominal discomfort</u> (feel uncomfortable, pressure, or bloating) due to MF?										
4	During the past 24 hours, how severe was your worst <u>pain under the ribs</u> on the left side due to MF?										
5	During the past 24 hours, what was the worst feeling of fullness (<u>early satiety</u>) you had after beginning to eat due to MF?										
6	During the past 24 hours, how severe was your worst <u>bone or muscle pain</u> due to MF (diffuse, not joint or arthritis pain)?										
7	During the past 24 hours, what was the worst degree of <u>inactivity</u> (including work and social activities) you had due to MF?										

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall health during the past week?

1 2 3 4 5 6

Very poor

Excellent

30. How would you rate your overall quality of life during the past week?

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent



8.16 Kwestionariusz FACT-Lym²⁷

Poniżej przedstawiono kwestionariusz FACT-Lym.

FACT Lym (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some what	Quite a bit	Very much
001	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
002	I have nausea	0	1	2	3	4
003	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
004	I have pain	0	1	2	3	4
005	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
006	I feel ill	0	1	2	3	4
007	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4
<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some what	Quite a bit	Very much
008	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
009	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
010	I get support from my friends	0	1	2	3	4
011	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
012	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
013	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
014	Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section					
015	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT Lym (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
001	I feel sad	0	1	2	3	4
002	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
003	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
004	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
005	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
006	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

<u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
001	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
002	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
003	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
004	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
005	I am sleeping well.....	0	1	2	3	4
006	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
007	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

FACT-Lym (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
151	I have certain parts of my body where I experience pain...	0	1	2	3	4
1511	I am bothered by lumps or swelling in certain parts of my body (e.g., neck, armpits, or groin)	0	1	2	3	4
1512	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	0	1	2	3	4
1513	I have night sweats.....	0	1	2	3	4
1514	I am bothered by itching.....	0	1	2	3	4
1515	I have trouble sleeping at night.....	0	1	2	3	4
1516	I get tired easily.....	0	1	2	3	4
1517	I am losing weight.....	0	1	2	3	4
1518	I have a loss of appetite.....	0	1	2	3	4
1519	I have trouble concentrating	0	1	2	3	4
1520	I worry about getting infections.....	0	1	2	3	4
1521	I worry that I might get new symptoms of my illness.....	0	1	2	3	4
1522	I feel isolated from others because of my illness or treatment.	0	1	2	3	4
1523	I have emotional ups and downs	0	1	2	3	4
1524	Because of my illness, I have difficulty planning for the future.....	0	1	2	3	4

8.17 Skala nasilenia zmęczenia PROMIS (PROMIS Fatigue Scale)³⁰

Poniżej przedstawiono skalę nasilenia zmęczenia PROMIS.

Fatigue – Short Form 7a

Please respond to each question by marking one box per row.

In the past 7 days...

		Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
PROMIS	How often did you feel tired?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PROMIS	How often did you experience extreme exhaustion?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PROMIS	How often did you run out of energy?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PROMIS	How often did your fatigue limit you at work (include work at home)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PROMIS	How often were you too tired to think clearly?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PROMIS	How often were you too tired to take a bath or shower?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
PROMIS	How often did you have enough energy to exercise strenuously?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

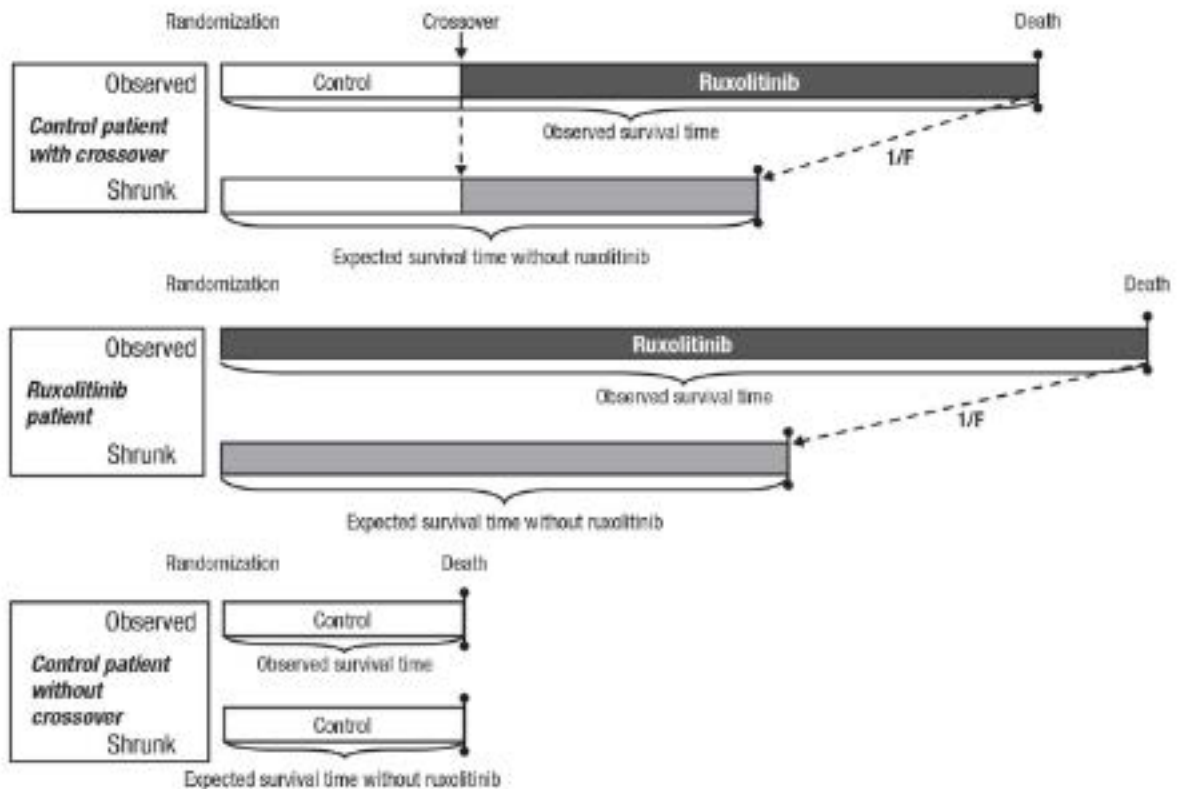
8.18 Skala PGIC (*Patient's Global Impression of Change*)

Poniżej przedstawiono skalę Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu Zdrowia w Ocenie Pacjenta (PGIC), stosowaną podczas badania COMFORT-I (źródło: dane zleceńodawcy).

Since the start of the treatment you've received in this study, your MF symptoms are:

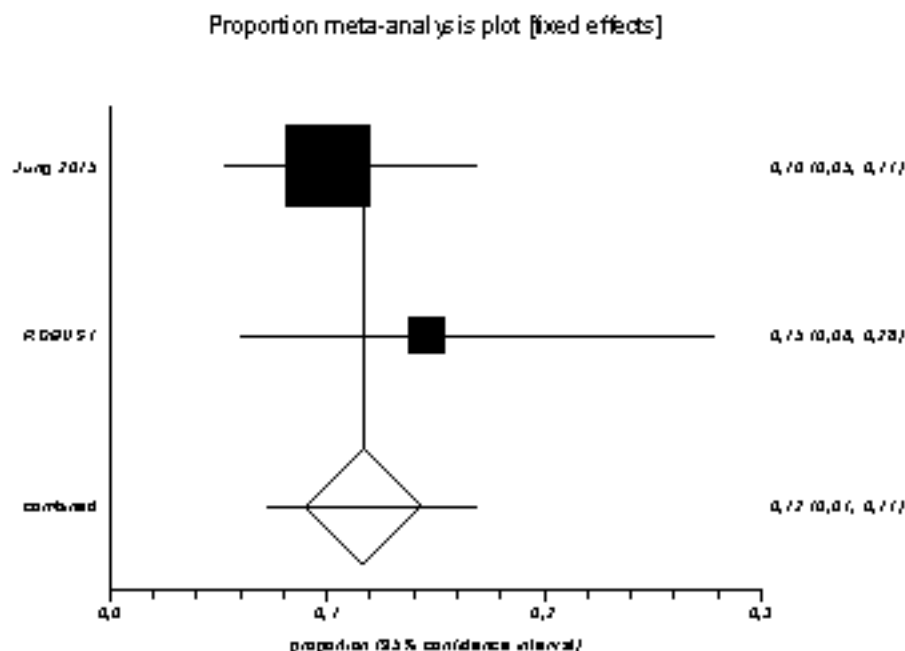
	Circle the answer that is most appropriate:
1	Very much improved
2	Much improved
3	Minimally improved
4	No change
5	Minimally worse
6	Much worse
7	Very much worse

8.19 Schemat sposobu korekty efektu *crossover* w badaniach COMFORT metoda RPSFT (suplement do Vannucchi 2015⁷⁷)

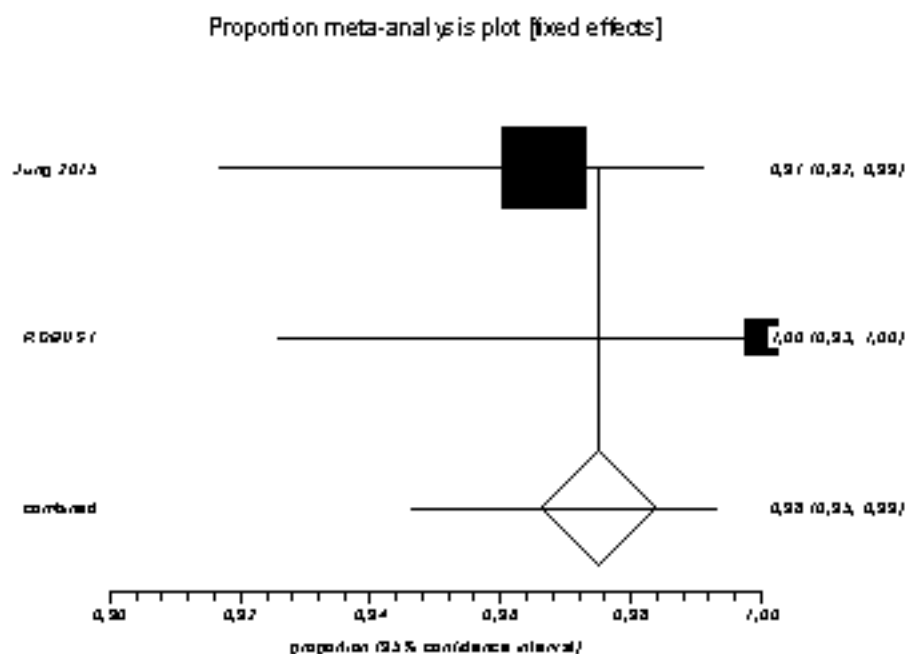


8.2 Wykresy metaanaliz badań niekontrolowanych

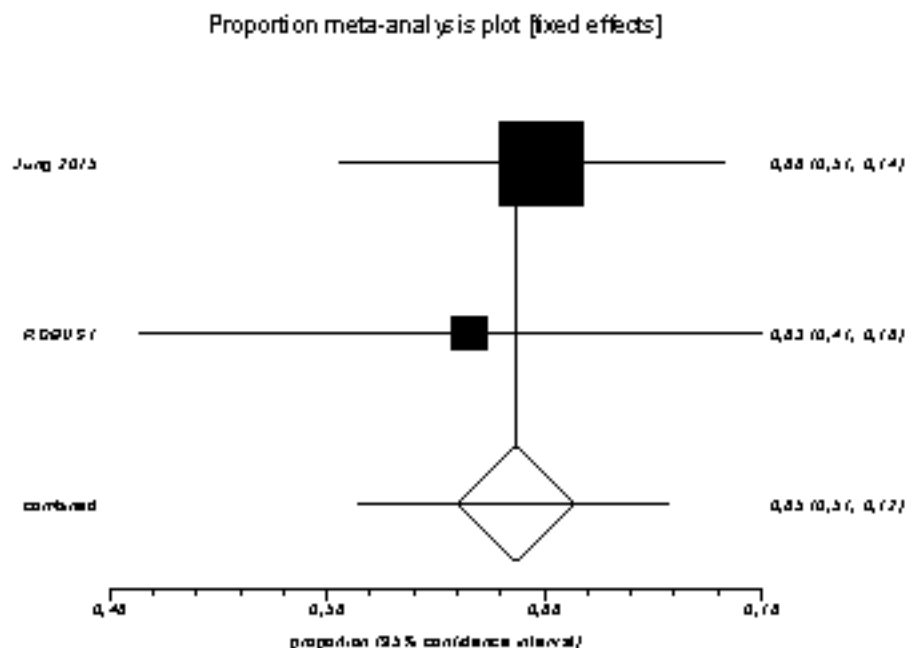
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Cochran Q $p=0,3782$).



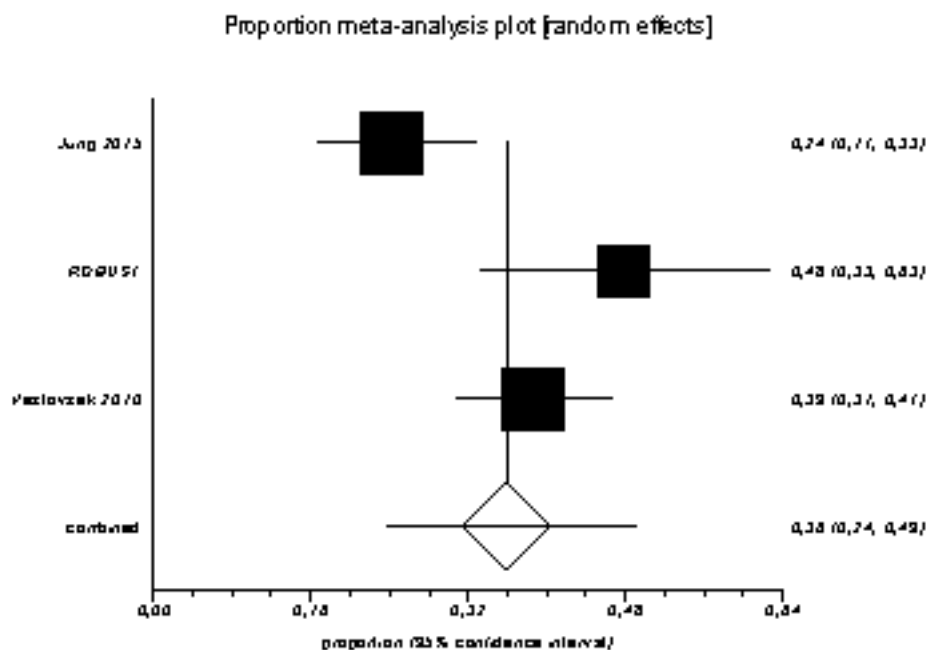
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q $p=0,1493$).



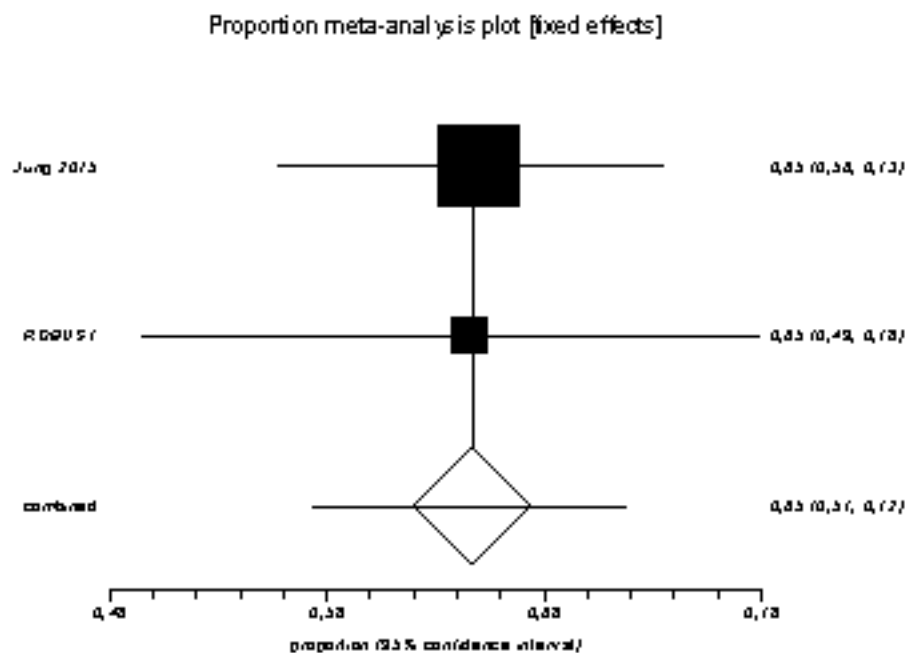
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,6707).



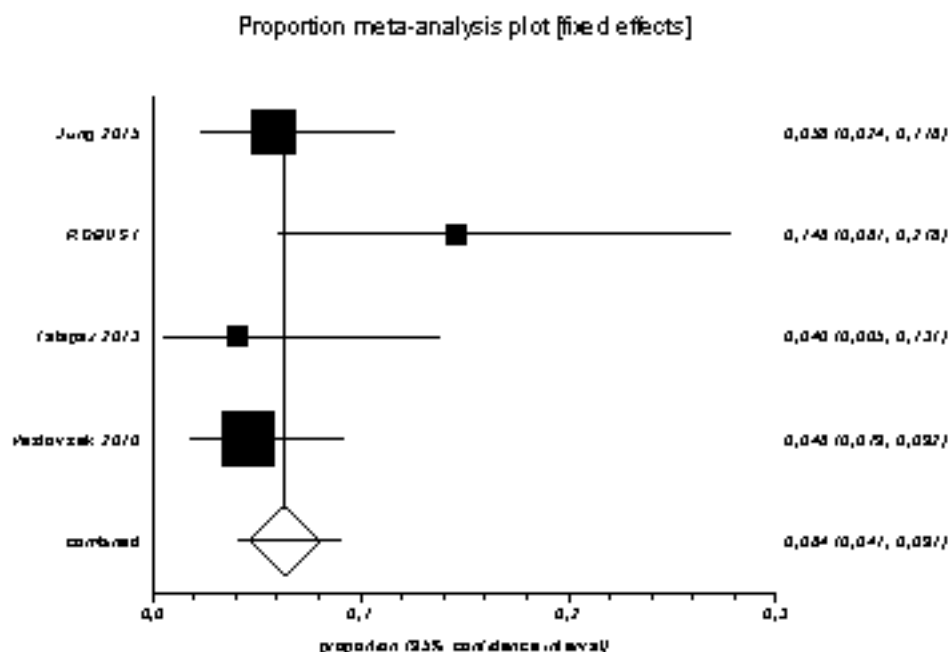
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: ciężkie zdarzenia niepożądane ($I^2=81,5\%$).



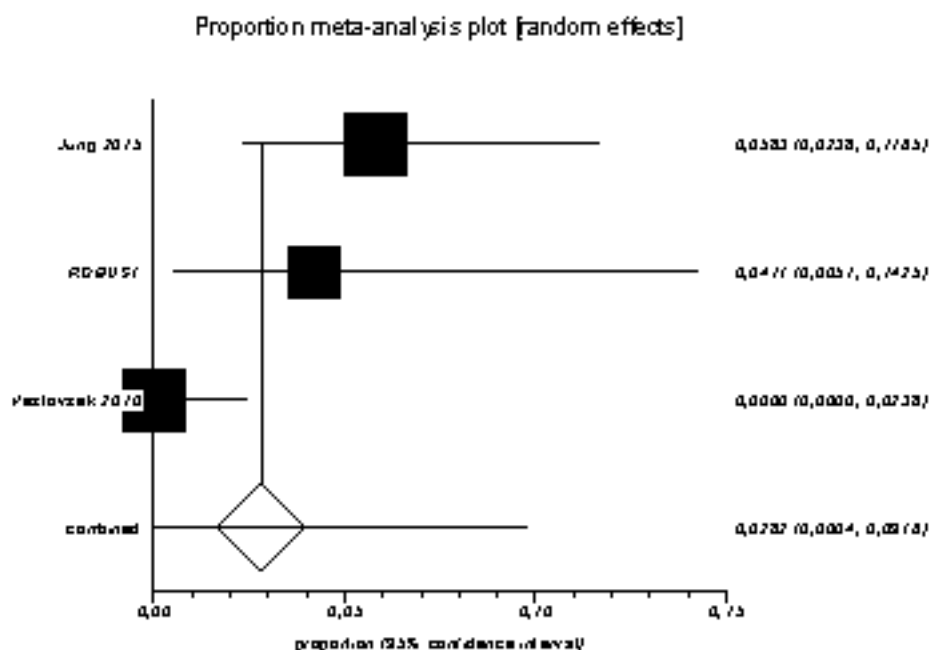
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki leku lub przerwanie stosowania (Cochran Q p=0,9422).



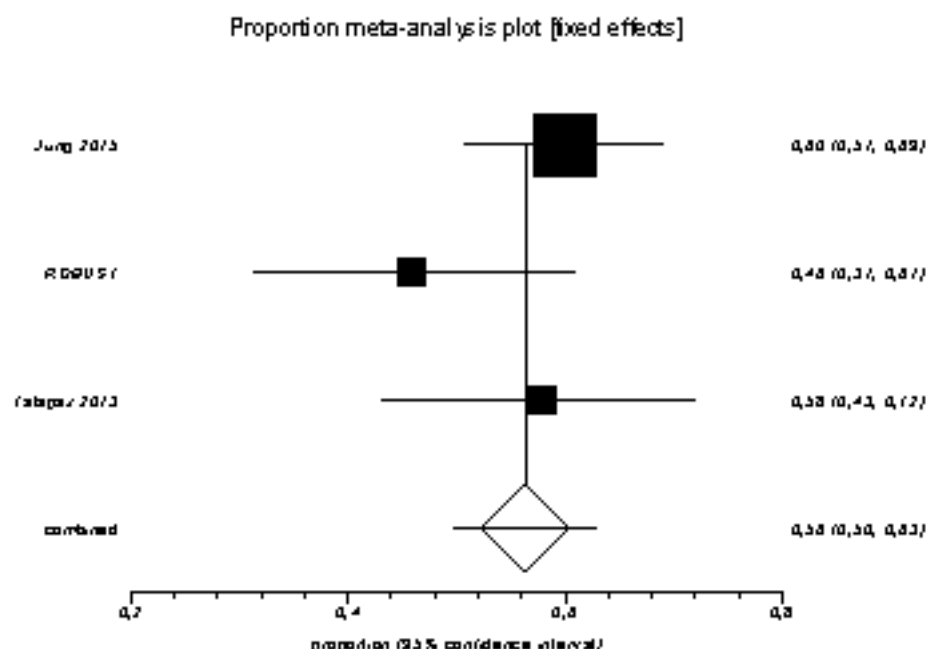
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zgony (Cochran Q p=0,1644).



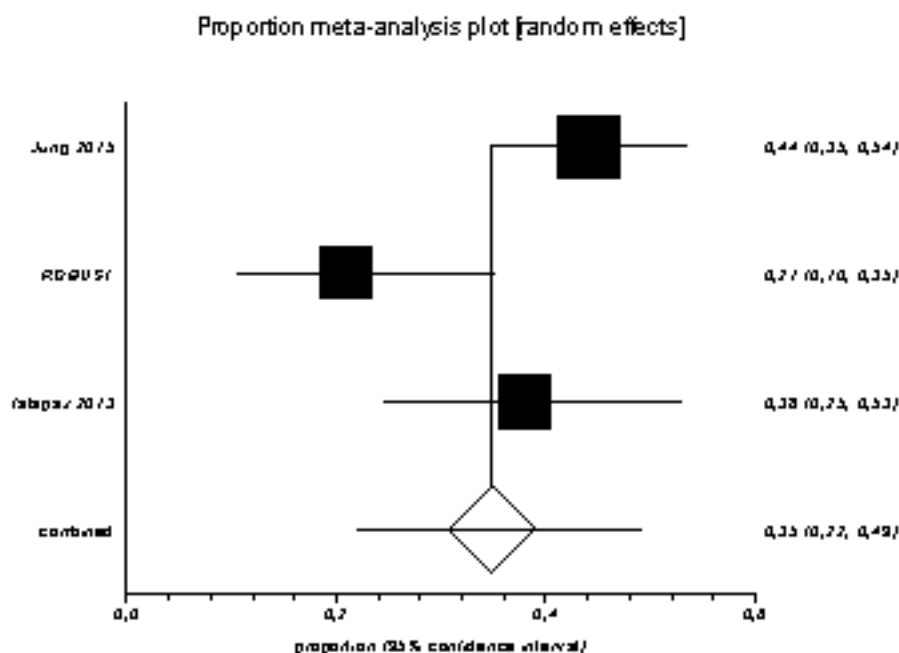
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: transformacja białaczkowa ($I^2=85,2\%$)



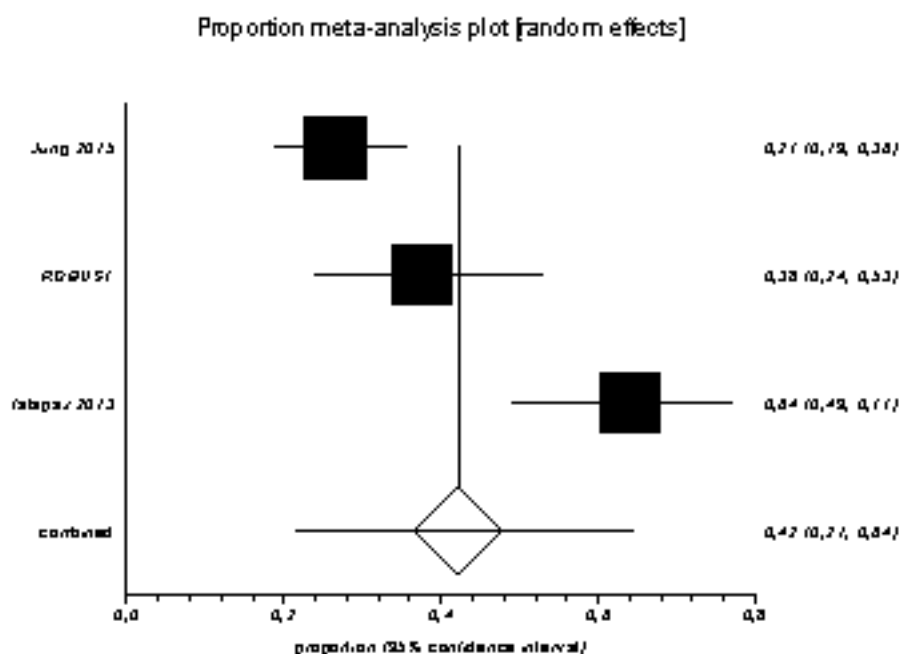
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: anemia wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=29,1\%$)



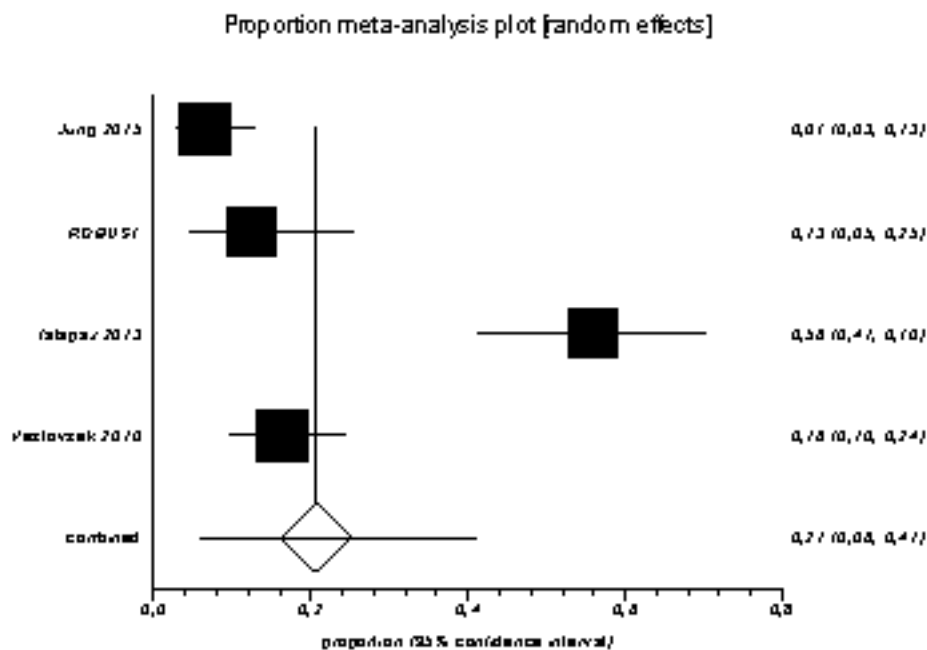
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: anemia 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=76,4\%$).



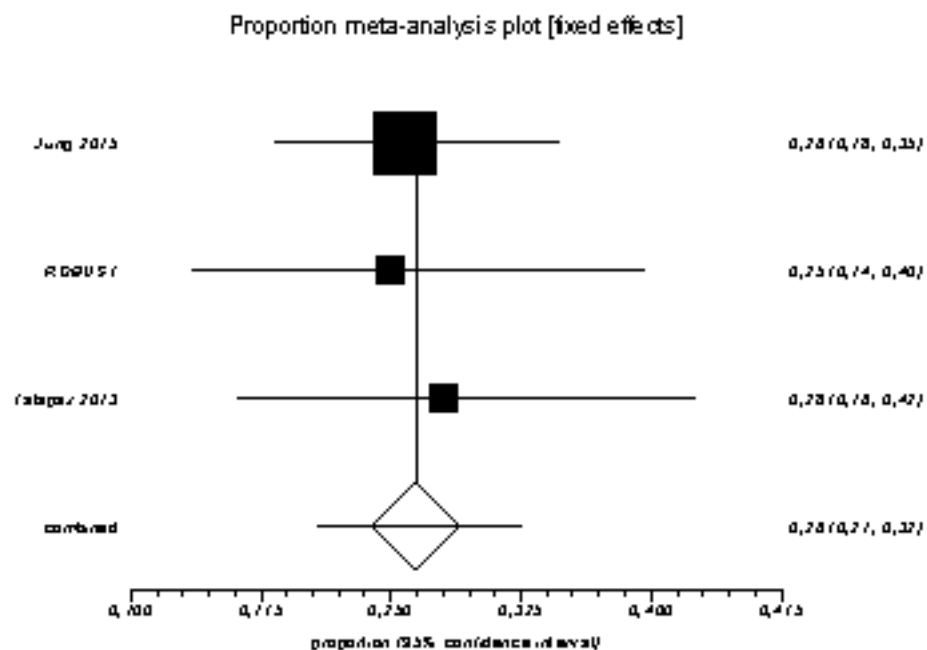
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: trombocytopenia wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=90,3\%$).



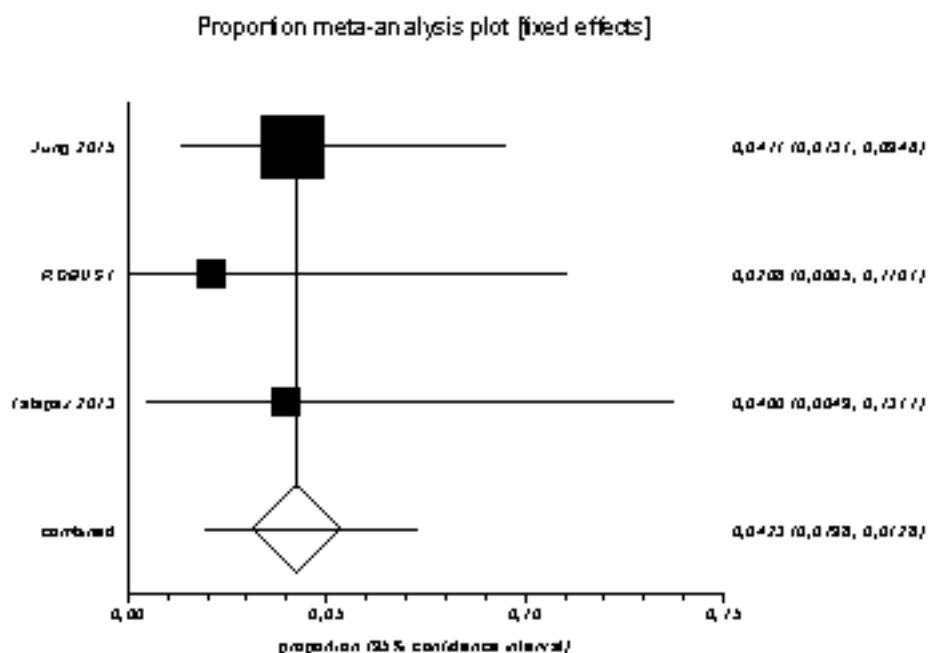
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynybu z badań niekontrolowanych: trombocytopenia 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=93,8\%$).



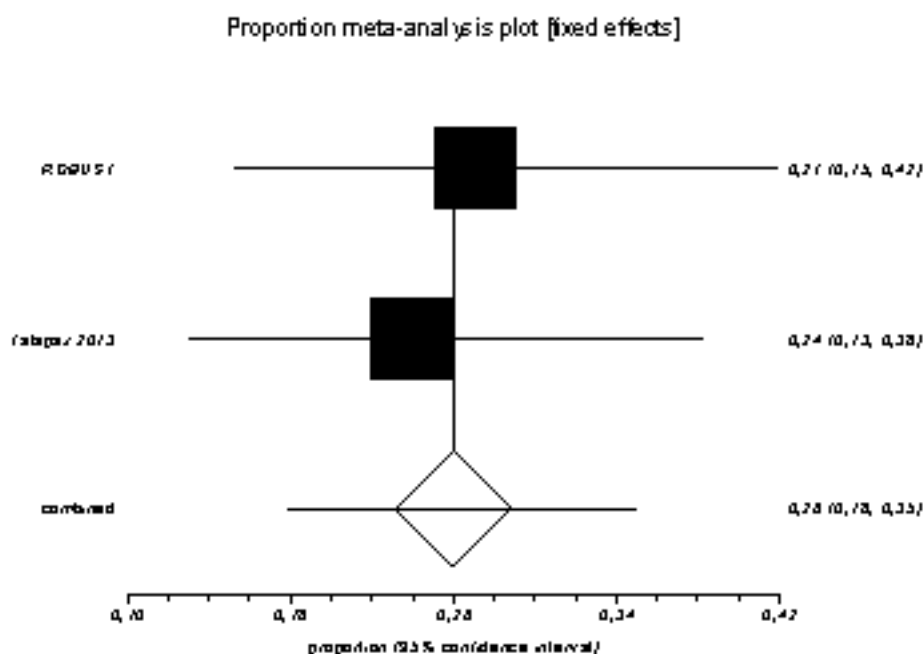
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynybu z badań niekontrolowanych: biegunka wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=0,0\%$).



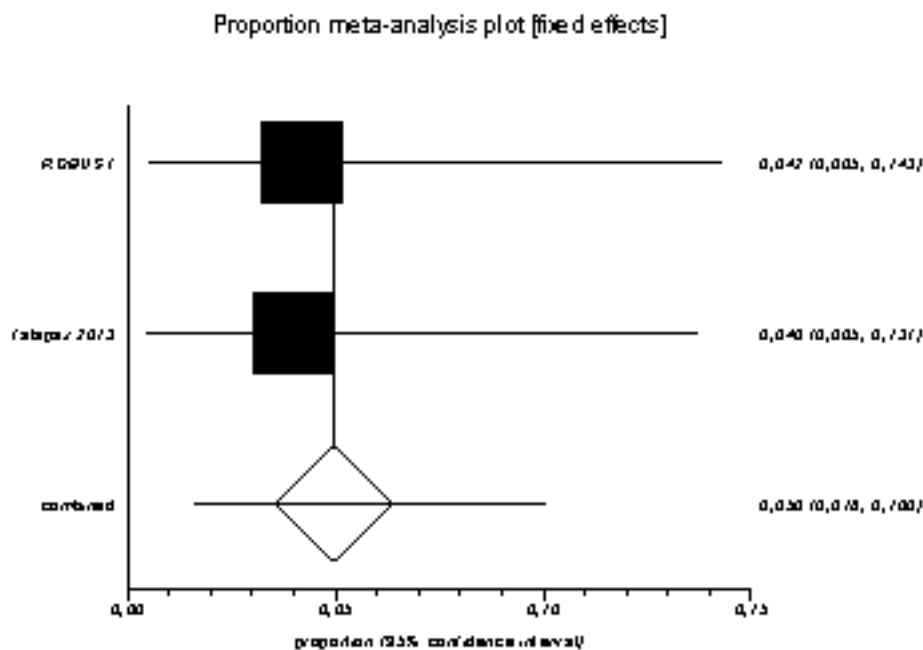
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: biegunka 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=0,0\%$).



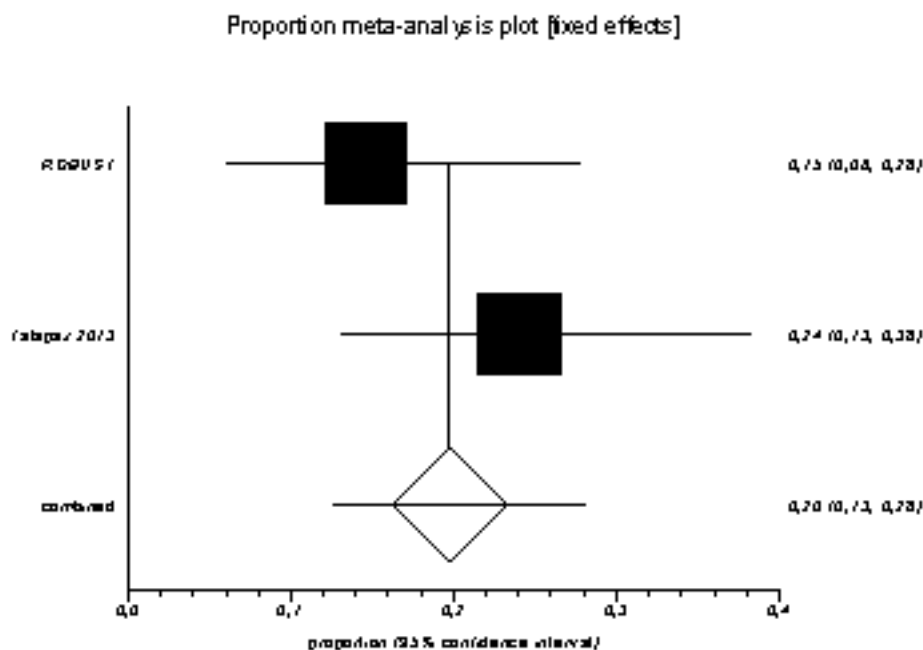
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: ból w podbrzuszu wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q $p=0,7288$).



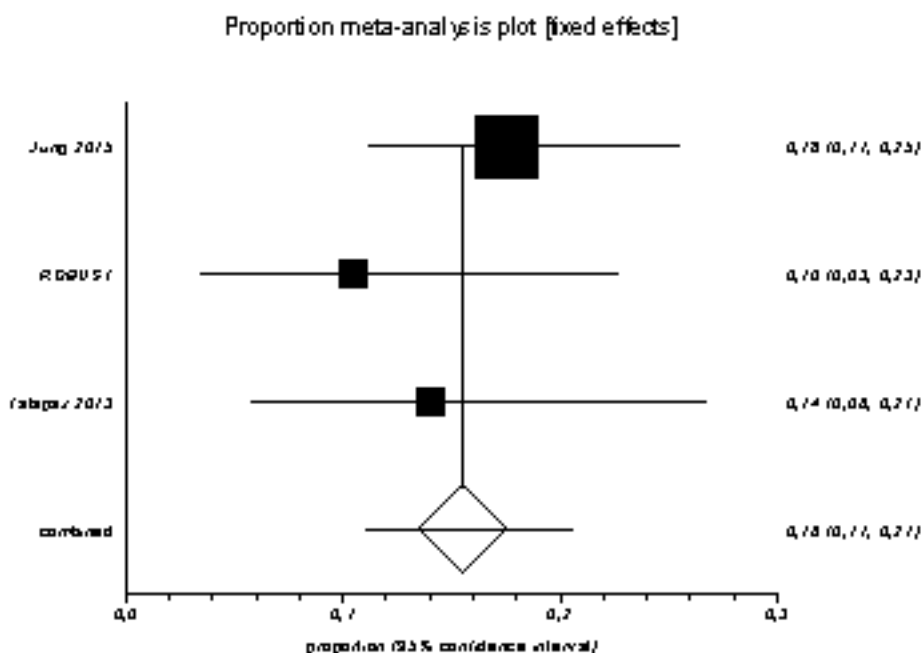
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: ból w podbrzuszu 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,9636).



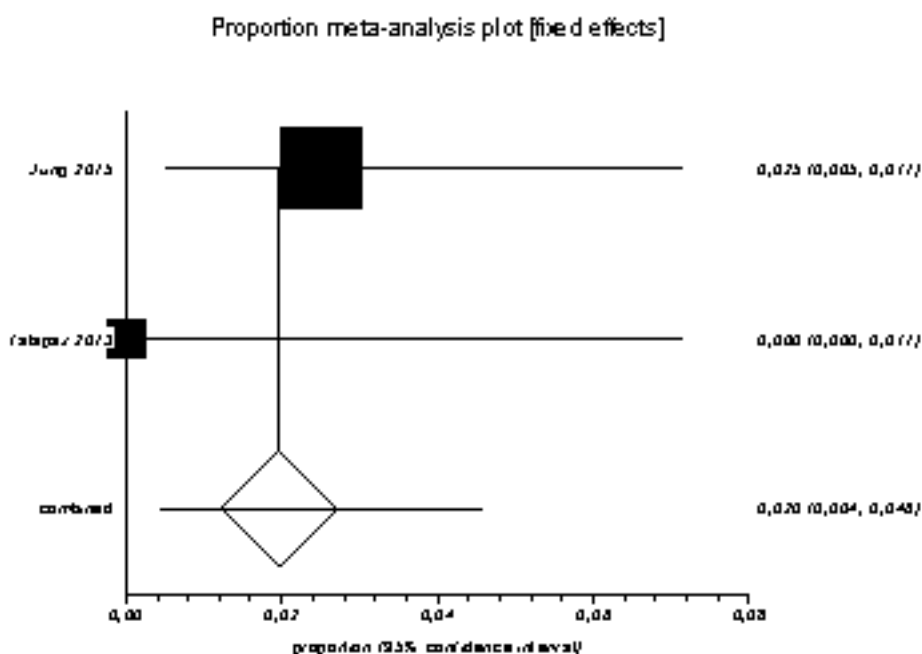
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: nudności wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q p=0,2459).



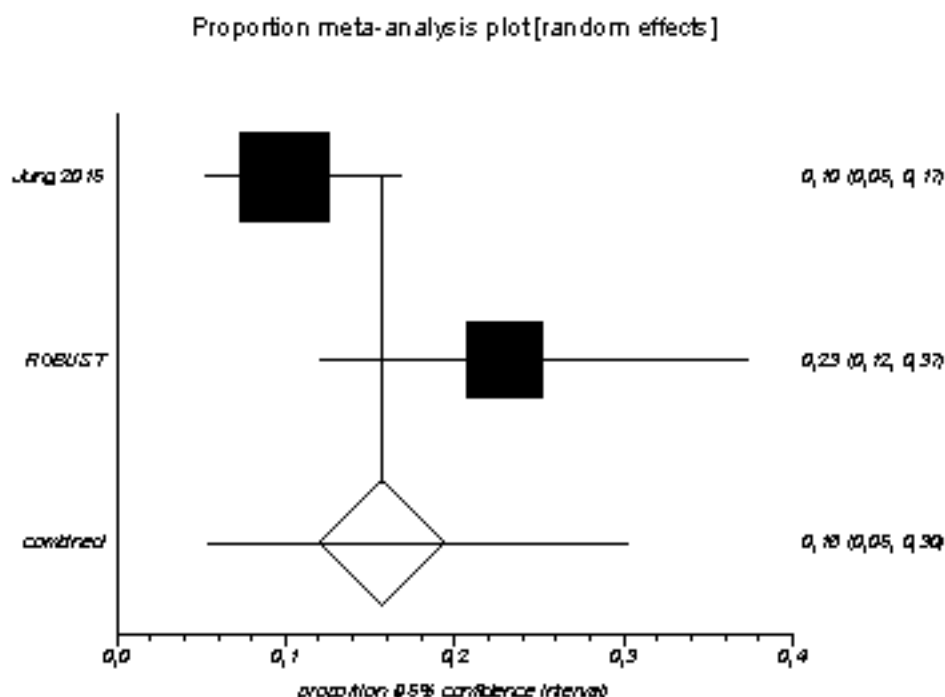
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: infekcja górnych dróg oddechowych wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=0\%$).



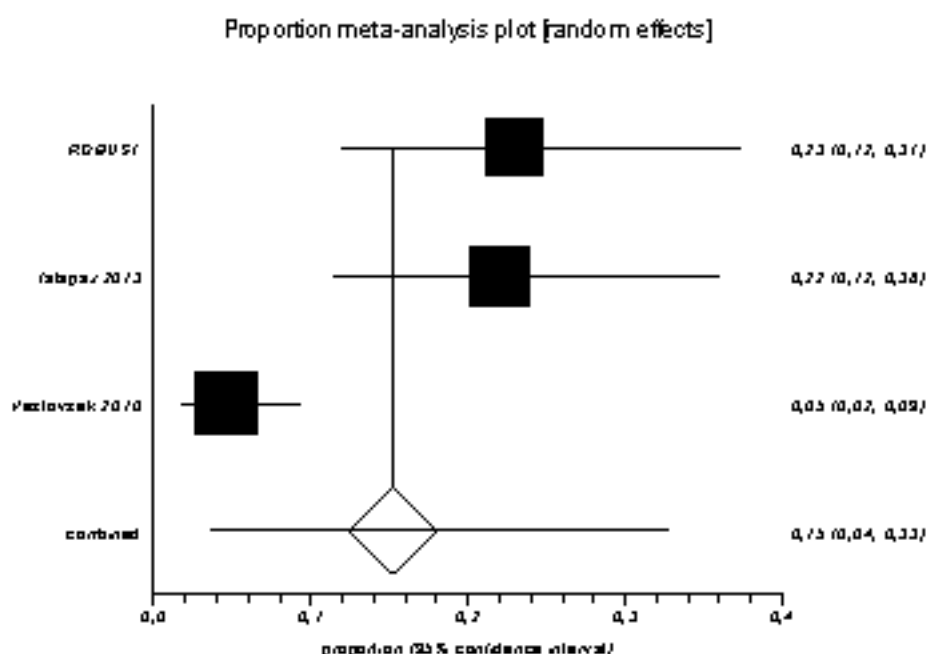
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: infekcja górnych dróg oddechowych 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran Q $p=0,2299$).



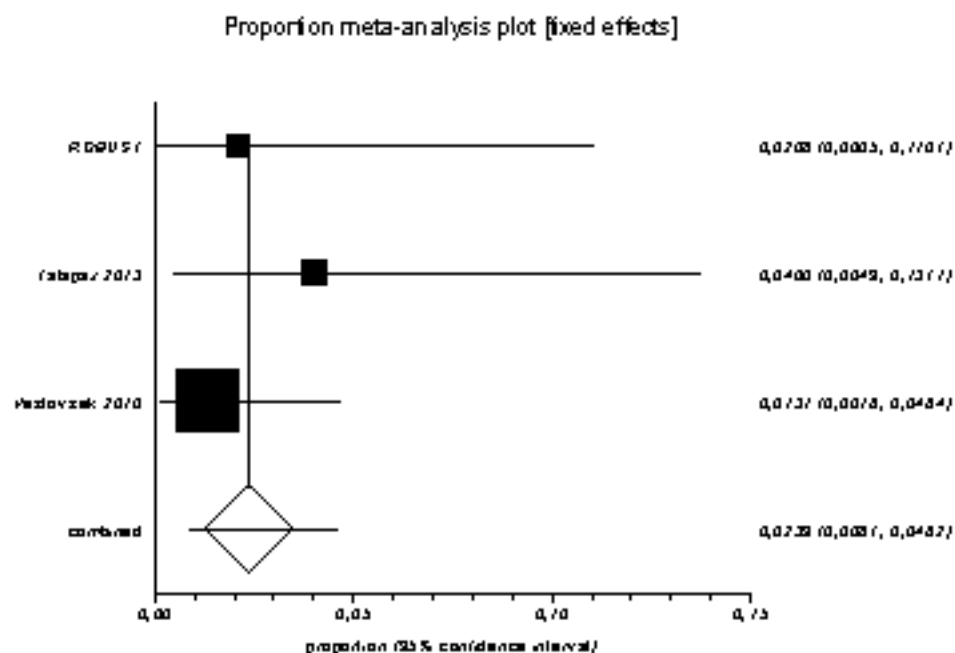
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: ból głowy wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q p=0,035).



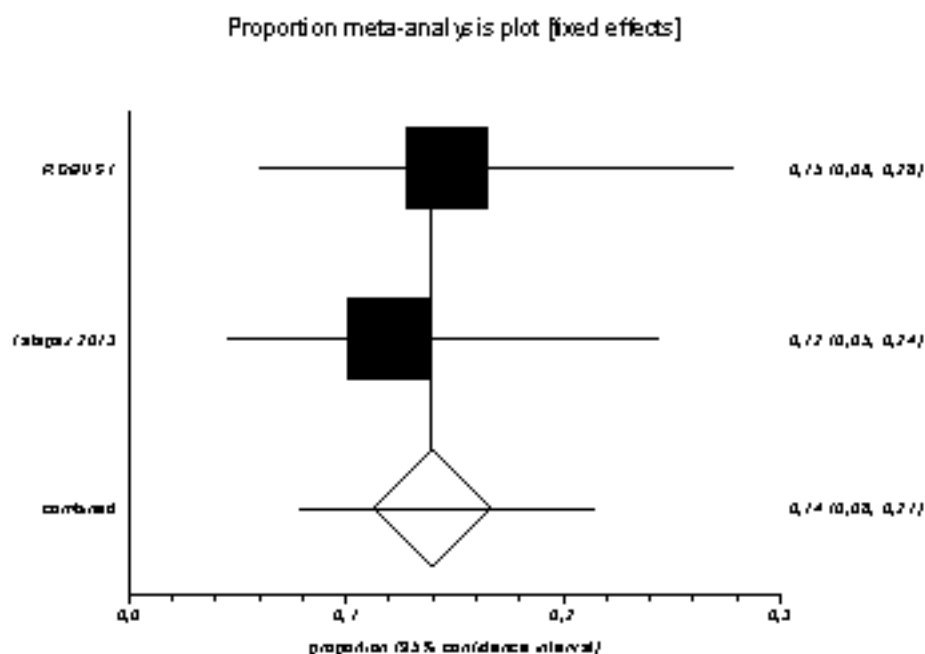
Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: zmęczenie wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=89,3\%$).



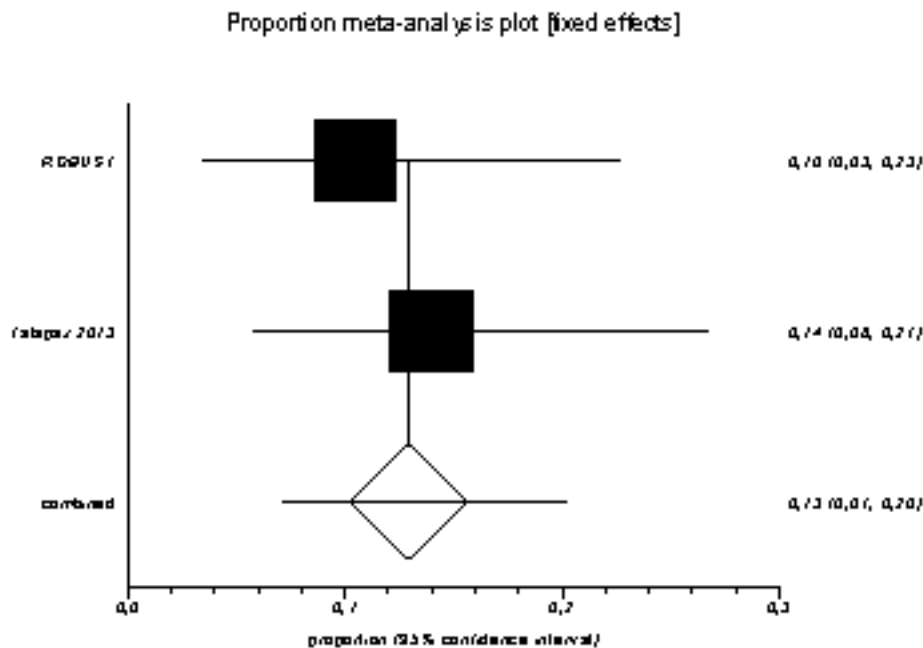
Ryc. 59. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zmęczenie 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=0,0\%$)



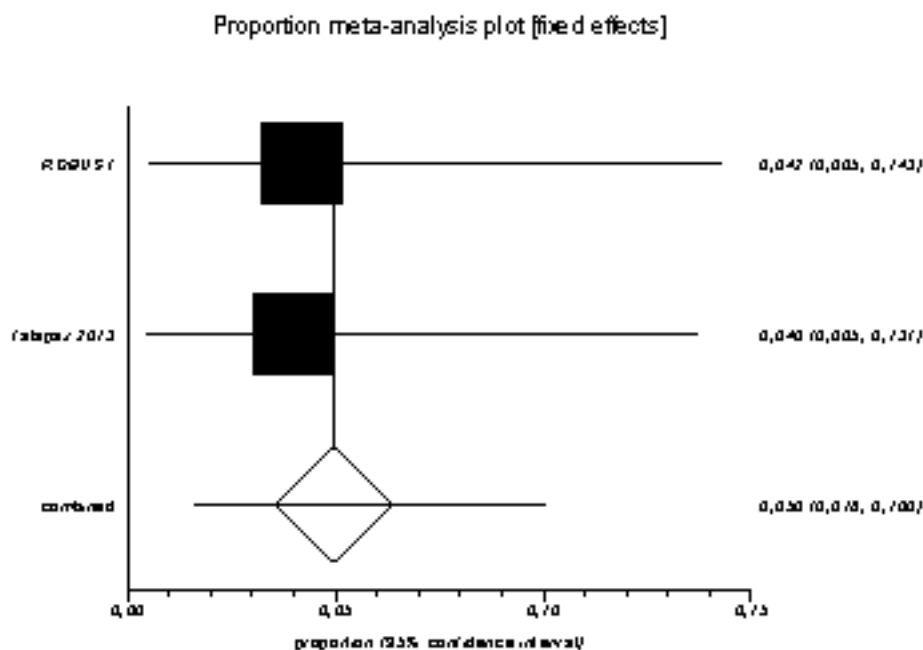
Ryc. 60. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: skurcze mięśni wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q $p=0,7117$).



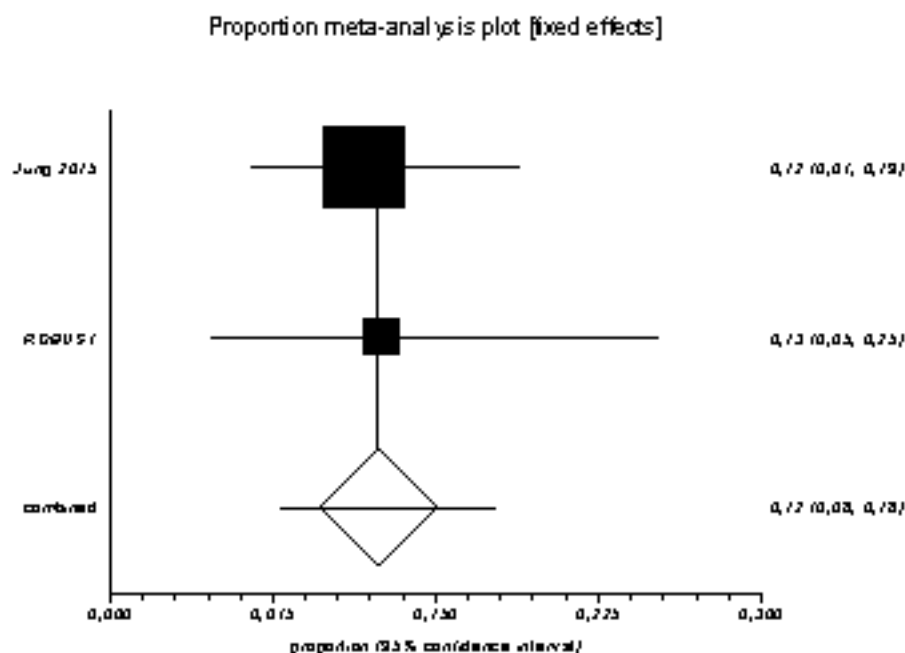
Ryc. 61. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: wymioty wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q p=0,6027).



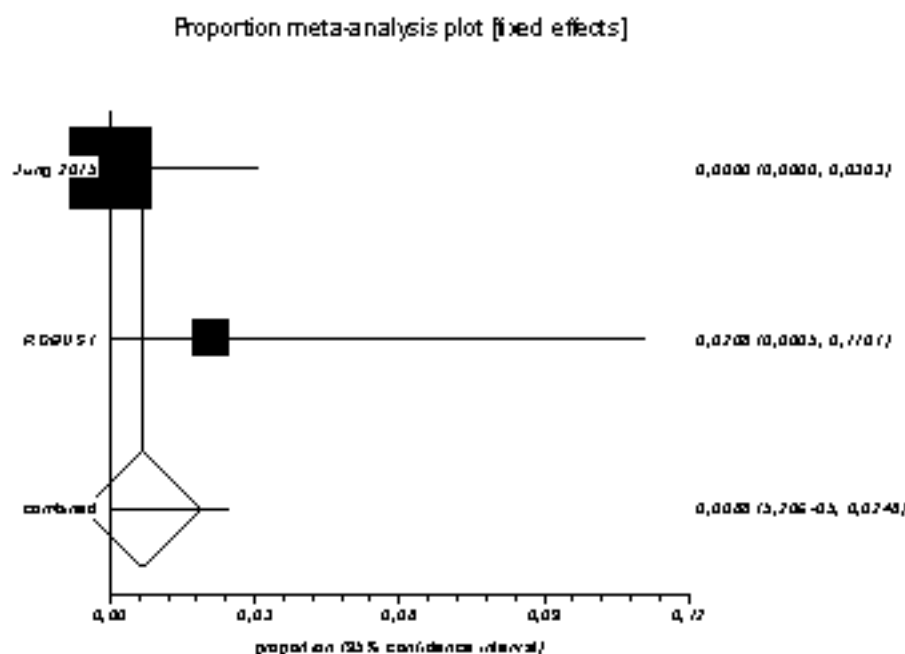
Ryc. 62. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitymbu z badań niekontrolowanych: wymioty 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,9636).



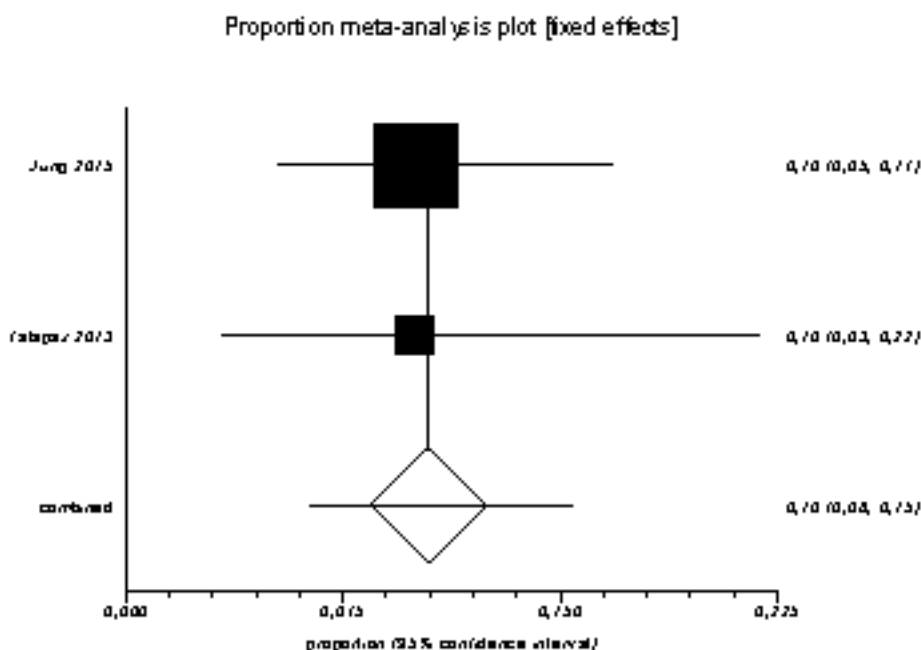
Ryc. 63. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: kaszel wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q p=0,8215).



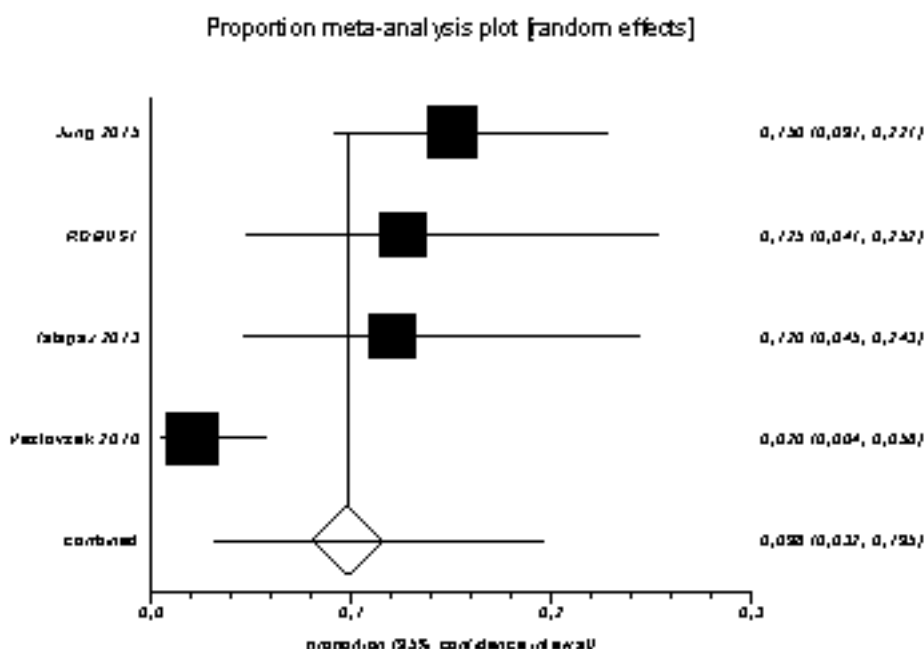
Ryc. 64. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: kaszel 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran Q p=0,131).



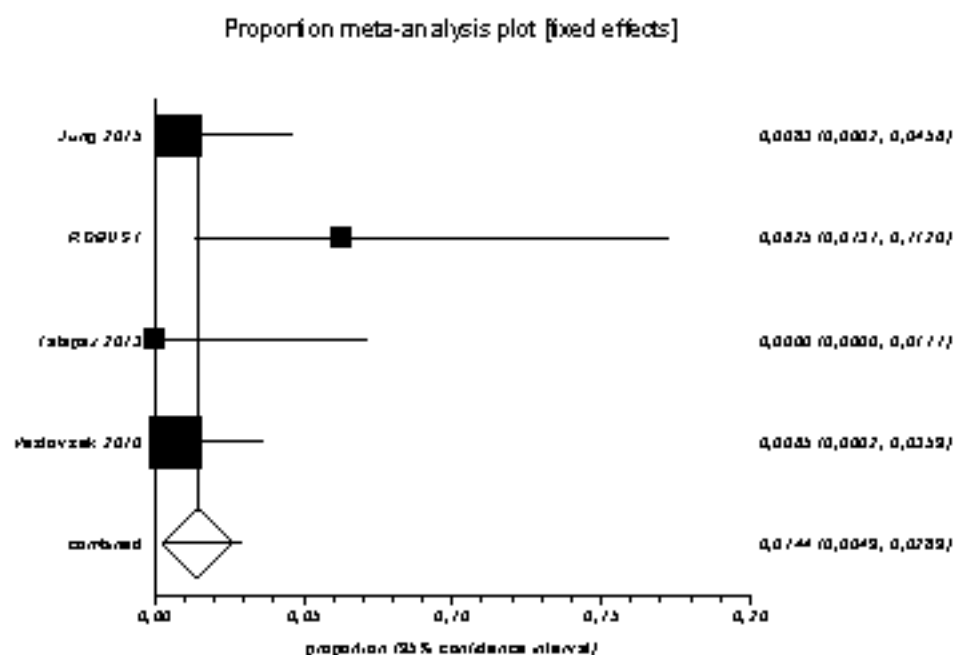
Ryc. 65. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zaparcie wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q p=0,932).



Ryc. 66. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: gorączka wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=85,3\%$).



Ryc. 67. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: gorączka 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=43,1\%$).



8.21 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 20.10.2015
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> opis problemu zdrowotnego 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
<ul style="list-style-type: none"> opis technologii opcjonalnych 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań pierwotnych 	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1, 8.1, 8.2, 8.3. Wyniki wyszukiwania badań: rozdział 4.2
<ul style="list-style-type: none"> kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	Rozdział 3.2, 4.2.3
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	Rozdział 2 i 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną 	Ruksolitymib porównano z placebo i najlepszą dostępną terapią (BAT), stosowaną w leczeniu mielofibrozy i objawów związanych chorobą.
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 	Rozdział 4.2 i aneks 8.6
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych 	Aneks 8.1, 8.2, 8.3.
<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań [...] w postaci diagramu 	Rozdział 4.2, Ryc. 1
<ul style="list-style-type: none"> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu [...] 	Rozdział 4.2.1, Tab. 5
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej 	Rozdział 4.2.5, 4.2.6
<ul style="list-style-type: none"> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku [...] 	Rozdział 6.4.5

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	19
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	21
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych ADTM 2009. ³	23
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności ruksolitynibu w leczeniu mielofibrzy.....	26
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrzy.....	33
Tab. 6. Terapia BAT wg kodu ATC, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II (N=73). ¹⁴	34
Tab. 7. Liczba pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania COMFORT-I i COMFORT-II.....	34
Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrzy: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	36
Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych ruksolitynibu.....	38
Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.....	39
Tab. 11. Kwestionariusze i skale zastosowane w badaniach ruksolitynibu do oceny jakości życia i objawów choroby.....	42
Tab. 12. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	43
Tab. 13. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	46
Tab. 14. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.....	46
Tab. 15. Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziony, zmiana długości śledziony. Miara wyników: średnia i mediana.....	47
Tab. 16. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$	48
Tab. 17. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.....	48
Tab. 18. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie bez progresji choroby. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	49
Tab. 19. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie wolne od białaczki. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	50
Tab. 20. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	50
Tab. 21. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania niezależności od przetoczeń krwi.....	51
Tab. 22. Skuteczność ruksolitynibu: niezależność od przetoczeń krwi. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.....	52
Tab. 23. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	57

Tab. 24. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.....	57
Tab. 25. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu COMFORT II. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.....	58
Tab. 26. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia krwi i układu chłonnego. Miara wyników: ryzyko względne oraz różnica ryzyka.....	60
Tab. 27. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu pokarmowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	63
Tab. 28. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu nerwowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	66
Tab. 29. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu oddechowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	68
Tab. 30. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	70
Tab. 31. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia ogólne. Miara wyników: ryzyko względne i różnica ryzyka.....	72
Tab. 32. Liczba pacjentów biorących udział w rozszerzonej fazie badania COMFORT-I i COMFORT-II ^{9,11,15}	74
Tab. 33. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	79
Tab. 34. Częstość występowania pogorszenia parametrów hematologicznych podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II w fazie randomizowanej i przedłużonej.....	87
Tab. 35. Częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniu COMFORT-I podczas 3-letniego okresu obserwacji.....	89
Tab. 36. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu COMFORT-II podczas 3-letniego okresu obserwacji. Miara wyników: częstość na 100 pacjentolat terapii.....	90
Tab. 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie ruksolitynibu w 6-ciu miesięcznych przedziałach czasowych podczas badania COMFORT-II.....	92
Tab. 38. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów ⁴³	106
Tab. 39. Terapia BAT, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II, uporządkowana wg kodu ATC (suplement badania Harrison 2012 ¹⁴).....	108
Tab. 40. Charakterystyka niekontrolowanych badań ruksolitynibu przeprowadzonych w populacji pacjentów z mielofibrozą.....	111
Tab. 41. Częstość występowania redukcji objętości śledziony o $\geq 35\%$ lub redukcji długości śledziony o $\geq 50\%$ w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.....	115
Tab. 42. Procentowa redukcja objętości śledziony oraz procentowa redukcja długości śledziony względem wartości wyjściowych w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.....	117
Tab. 43. Częstość występowania redukcji TSS o $\geq 50\%$ w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.....	117
Tab. 44. Procentowa redukcja TSS względem wartości wyjściowych w niekontrolowanych badaniach ruksolitynibu.....	118
Tab. 45. Zmiany wyników domen oraz skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 24. tygodniu terapii ruksolitynibem w badaniach niekontrolowanych.....	119
Tab. 46. Wyniki pozostałych punktów końcowych skuteczności ocenionych w badaniu ROBUST.....	120

Tab. 47. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w badaniach niekontrolowanych ruxolitynibu.....	120
Tab. 48. Charakterystyka populacji pacjentów włączonych do badania Verstovsek 2010 i historycznej grupy kontrolnej.....	123
Tab. 49. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane podczas terapii ruxolitynibem w badaniu JUMP.....	130
Tab. 50. Odsetek pacjentów z poprawą, stabilizacją i pogorszeniem stopnia zwłóknienia szpiku podczas terapii ruxolitynibem w porównaniu z kohortą pacjentów leczonych BAT.....	136
Tab. 51. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemów prognostycznych.....	151
Tab. 52. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.....	152

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu w mielofibrozie (diagram PRISMA).....	30
Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana okresu obserwacji 51 tyg. (Verstovsek 2012a 7).....	51
Ryc. 3. Średnia zmiana wyników dla poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-I (suplement Verstovsek 2012 ^a).....	53
Ryc. 4. Średnia zmiana ogólnego wyniku oraz domeny dotyczącej funkcjonowania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (Harrison 2012).....	53
Ryc. 5. Średnia zmiana wyników wybranych skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (Harrison 2012).....	54
Ryc. 6. Średnia zmiana wyniku całkowitego kwestionariusza FACT-Lym, wskaźnika TOI oraz wyników podskal: FACT-G i Lym5 (Harrison 2012).....	55
Ryc. 7. Średnia procentowa zmiana wyników kwestionariusza PROMIS Fatigue Scale w badaniu COMFORT-I (suplement Verstovsek 2012 ^a).....	55
Ryc. 8. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego wg skali PGIC w 24. tyg. leczenia w badaniu COMFORT-I (suplement Verstovsek 2012 ^a).....	56
Ryc. 9. Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości początkowej podczas badania COMFORT-I w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej (Verstovsek 2015 ⁹).....	76
Ryc. 10. Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowej podczas badania COMFORT-II w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej (Cervantes 2013).....	76
Ryc. 11. Czas trwania odpowiedzi śledziony na leczenie (zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (Verstovsek 2015 ¹¹).....	77
Ryc. 12. Czas trwania odpowiedzi śledziony na leczenie (zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II (Cervantes 2013).....	78
Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana czasu obserwacji 102 tyg. (Verstovsek 2013a).....	80
Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana czasu obserwacji 149 tyg. (Verstovsek 2015 ¹¹).....	80
Ryc. 15. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-II: ruksolitynib vs BAT – mediana obserwacji 151 tyg. (Cervantes 2013).....	81
Ryc. 16. Średnie zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30. Strzałki wskazują poprawę jakości życia.....	84
Ryc. 17. Częstość występowania nowych przypadków anemii i trombocytopenii stopnia 3. i 4. w grupie ruksolitynibu i placebo w trakcie 3-letniej obserwacji badania COMFORT-I; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa placebo – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (Verstovsek 2015 ¹¹).....	86
Ryc. 18. Średni poziom hemoglobiny i płytek krwi u pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT podczas badania COMFORT-II; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie	

randomizowanej i przedłużonej, grupa BAT – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (Cervantes 2013).....	88
Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: częstość występowania $\geq 35\%$ redukcji objętości śledziony w 24. tygodniu leczenia ($I^2=61,7\%$).....	116
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: częstość występowania $\geq 50\%$ redukcji długości śledziony w 48. tygodniu leczenia (Cochran Q $p=0,9725$).....	116
Ryc. 21. Krzywe Kaplana-Meier’a przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem w ośrodku MDACC w ramach badania Verstovsek 2010 oraz pacjentów z historycznej grypy kontrolnej: (A) ogólna populacja pacjentów (B) populacja z grupy ryzyka wysokiego wg IPSS, (C) populacja z grupy ryzyka pośredniego-2 wg IPSS (Verstovsek 2012b ⁶⁴).....	125
Ryc. 22. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem w ośrodku MDACC w ramach badania Verstovsek 2010 w zależności od stopnia zmniejszenia długości śledziony ($\geq 50\%$, $\geq 25\%$ do $< 50\%$, $< 25\%$). (Verstovsek 2012c ⁶⁴).....	126
Ryc. 23. Krzywe Kaplana-Meier’a przeżycia całkowitego pacjentów leczonych ruksolitynibem w ośrodku Mayo Clinic Rochester w ramach badania Verstovsek 2010 oraz pacjentów z historycznej grypy kontrolnej: (A) ogólna populacja pacjentów, (B) subpopulacje w zależności od grupy ryzyka wg DIPSS-Plus.....	127
Ryc. 24. Średnie dobowe dawki ruksolitynibu stosowane podczas badania Verstovsek 2010 w ośrodku MDACC i ośrodku Mayo Clinic Rochester (Verstovsek 2012b ⁶⁴).....	128
Ryc. 25. Krzywe Kaplana-Meier’a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza ITT; Vannucchi 2015 ⁶⁴ [Nie zdefiniowano zakładki]).....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Ryc. 26. Krzywe Kaplana-Meier’a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza w zależności od kategorii ryzyka wg IPSS; Vannucchi 2015 ⁶⁴ [Nie zdefiniowano zakładki]).....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Ryc. 27. Krzywe Kaplana-Meier’a przeżycia całkowitego pacjentów w badaniach COMFORT (analiza z korektą efektu <i>crossover</i> ; Vannucchi 2015 ⁶⁴).....	102
Ryc. 28. Zależność pomiędzy redukcją objętości śledziony w 24. tygodniu terapii a przeżyciem całkowitym (ocena w 24. tygodniu)*. *uwzględnia pacjentów, którzy żyli w 24. tygodniu; ^b kategoria uwzględnia pacjentów z $< 10\%$ redukcją objętości śledziony w 24. tygodniu lub brakiem oceny (ruksolitynim $n=64$, grupa kontrolna $n=189$; Vannucchi 2015 ⁶⁴).....	103
Ryc. 29. Zależność pomiędzy redukcją długości śledziony w 24. tygodniu terapii a przeżyciem całkowitym (ocena w 24. tygodniu)*. *uwzględnia pacjentów, którzy żyli w 24. tygodniu; ^c kategoria uwzględnia pacjentów, u których nie odnotowano zmiany długości śledziony lub odnotowano jej wzrost w 24. tygodniu terapii, oraz pacjentów bez oceny (ruksolitynib $n=23$; grupa kontrolna $n=95$; Vannucchi 2015 ⁶⁴).....	103
Ryc. 30. Największa odnotowana redukcja długości śledziony u indywidualnych pacjentów podczas 48 tygodni terapii ruksolitynibem w badaniu JUMP. ⁶⁴	131
Ryc. 31. Charakterystyka histologiczna szpiku kostnego na początku badania oraz po 48. i 168. tygodniach terapii ruksolitynibem. (H&A – hematoxylina i eozyna).....	137
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: przerywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (Cochran Q $p=0,3782$).....	167
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q $p=0,1493$).....	167
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran Q $p=0,6707$).....	168

Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: ciężkie zdarzenia niepożądane ($I^2=81,5\%$).....	168
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zdarzenia niepożądane powodujące zmniejszenie dawki leku lub przerwanie stosowania (Cochran $Q p=0,9422$).....	169
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zgony (Cochran $Q p=0,1644$).....	169
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: transformacja białaczkowa ($I^2=85,2\%$).....	170
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: anemia wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=29,1\%$).....	170
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: anemia 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=76,4\%$).....	171
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: trombocytopenia wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=90,3\%$).....	171
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: trombocytopenia 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=93,8\%$).....	172
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: biegunka wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=0,0\%$).....	172
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: biegunka 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=0,0\%$).....	173
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: ból w podbrzuszu wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran $Q p=0,7288$).....	173
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: ból w podbrzuszu 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,9636$).....	174
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: nudności wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran $Q p=0,2459$).....	174
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: infekcja górnych dróg oddechowych wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=0\%$).....	175
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: infekcja górnych dróg oddechowych 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,2299$).....	175
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: ból głowy wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran $Q p=0,035$).....	176
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zmęczenie wszystkich stopni nasilenia łącznie ($I^2=89,3\%$).....	176
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zmęczenie 3. lub 4. stopnia nasilenia ($I^2=0,0\%$).....	177
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: skurcze mięśni wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran $Q p=0,7117$).....	177
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: wymioty wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran $Q p=0,6027$).....	178
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: wymioty 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,9636$).....	178
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: kaszel wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran $Q p=0,8215$).....	179
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: kaszel 3. lub 4. stopnia nasilenia (Cochran $Q p=0,131$).....	179

Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: zaparcie wszystkich stopni nasilenia łącznie (Cochran Q p=0,932).....	180
Ryc. 59. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: gorączka wszystkich stopni nasilenia łącznie (I ² =85,3%).....	180
Ryc. 60. Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu z badań niekontrolowanych: gorączka 3. lub 4. stopnia nasilenia (I ² =43,1%).....	181

PIŚMIENNICTWO

■ Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa. 2015.

² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁴ Marti-Carvajal AJ, Anand V, Sola I. Janus kinase -1 and Janus kinase -2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010298.

⁵ Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. Ruxolitinib (Jakavi®) for myelofibrosis. January 14, 2013. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf> [dostęp: 03.11.2015].

⁶ Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. *Exp Ther Med*. 2013 Mar;5(3):927-931.

⁷ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.

⁸ Supplement do Verstovsek 2012. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110557&viewType=Popup&viewClass=Suppl> [dostęp 3.11.2015]

⁹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1865-71.

¹⁰ Supplement do Verstovsek 2013. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I.

http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2013/12/10/haematol.2013.092155.DC1/2013.092155.Verstovsek_suppl.pdf [dostęp 3.11.2015]

¹¹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2015;100:479-488

¹² Supplement do Verstovsek 2015. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I.

http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2015/04/01/haematol.2014.115840.DC1/2014.115840.VERSTOVSEK_SUPPL.pdf

¹³ Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

¹⁴ Supplement do Harrison 2012. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis

<http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1110556&viewType=Popup&viewClass=Suppl> [dostęp 3.11.2015]

-
- ¹⁵ Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047-4053.
- ¹⁶ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- ¹⁷ Controlled Myelofibrosis Study With Oral Janus-associated Kinase (JAK) Inhibitor Treatment-II: The COMFORT-II Trial. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00934544?term=comfort-ii&rank=1> [dostęp: 04.11.2015]
- ¹⁸ HYDROXYCARBAMID TEVA®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl/drugs/2804602> [dostęp: 19.10.2015]
- ¹⁹ European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report. Jakavi. International proprietary name: ruxolitinib. Procedure No. EMEA/H/C/002464. 19 April 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf [dostęp: 05.11.2015]
- ²⁰ Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013 Aug 22;122(8):1395-8.
- ²¹ Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, et al. Evaluating the serial use of the myelofibrosis symptom assessment form for measuring symptomatic improvement: Performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011; 117 (21):4869-4877.
- ²² Mesa RA, Schwager S, Radia D et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res*. 2009 Sep;33(9):1199-203.
- ²³ EORTC Quality of Life. <http://groups.eortc.be/qol/quality-life-department> [dostęp: 04.11.2015]
- ²⁴ Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. 1994 Oct;3(5):353-64.
- ²⁵ Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W et al. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). *Ginekol Pol*. 2010, 81, 262-267.
- ²⁶ EORTC. Course on Quality of Life, Symptom Research and Patient Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. 25-27 November 2009. Brussels, Belgium.
- ²⁷ FACIT measurement system. Questionnaires. <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> [dostęp: 05.11.2015]
- ²⁸ Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79.
- ²⁹ Carter GC, Liepa AM, Zimmerman AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;112:Suppl:828. abstract.
- ³⁰ PROMIS <http://www.nihpromis.org/default> [dostęp: 12.11.2015]
-

³¹ Garcia SF, Cella D, Clouser SB et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 10;25(32):5106-12.

³² European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. EMA/COMP/488810/2008 Rev.2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006080.pdf [dostęp: 12.11.2015]

³³ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. EMA/COMP/95887/2009 Rev.2 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006067.pdf [dostęp: 12.11.2015]

³⁴ Food And Drug Administration. Jakafi®. Summary Review.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280102.htm> [dostęp: 12.11.2015]

³⁵ Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000; 342 (17):1255-1265.

³⁶ Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100:1139-1145.

³⁷ Jakavi®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 29.09.2015]

³⁸ Barosi G, Viarengo G, Pecci A et al. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34+ cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2001; 98: 3249-3255.

³⁹ Harrison C, Niederwieser D, Vannucchi A, et al. Results from a 3,5-year update of COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib (RUX) with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis.

<https://www.karger.com/Article/Pdf/368945> [dostęp 25.11.2015]

⁴⁰ NICE. Myelofibrosis (splenomegaly, symptoms) - ruxolitinib: appraisal consultation document. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-appraisal-consultation-document> [dokument 25.11.2015]

⁴¹ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood.* 2012 Aug 9;120(6):1202-9. doi: 10.1182/blood-2012-02-414631.

⁴² Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów w grudniu 2015 r. Skład zespołu ekspertów: ██████████
██████████
██████████

⁴³ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Appendix G -Professional organisation statement template. Royal College of Pathologists and British Society for Haematology. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-royal-college-of-pathologists-and-british-society-for-haematology2> [dostęp: 19.10.2015]

⁴⁴ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Appendix G -Professional organisation statement template. Royal College of Physicians.

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-royal-college-of-physicians2> [dostep: 25.11.2013]

⁴⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Myelofibrosis (splenomegaly, symptoms) - ruxolitinib: appraisal consultation document.

<https://www.nice.org.uk/guidance/TA289/documents/myelofibrosis-splenomegaly-symptoms-ruxolitinib-appraisal-consultation-document> [dostep: 19.10.2015]

⁴⁶ Geyer H, Carmon K, Knight E, et al. Ruxolitinib in Clinical Practice for Therapy of Myelofibrosis: Single USA Center Experience Following FDA Approval. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan;55(1):195-7.

⁴⁷ Martino B, Le Coutre P, Griesshammer M, et al. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in an Open-Label, Multi-center, Single-Arm, Expanded-Access Study in Patients with Myelofibrosis (MF): An 1144-Patient Update.

<https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper70819.html> [dostep 25.11.2015]

⁴⁸ Al-Ali HK, Le Coutre P, Schlag R, et al. Assessing the safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, expanded-access study in patients with myelofibrosis: a 520-patient update.

<https://www.karger.com/Article/Pdf/368945> [dostep 25.11.2015]

⁴⁹ Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. 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. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12985/full> [dostep 25.09.2015]

⁵⁰ Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelofibrosis and Comparison With Best Available Therapy.

<https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper60754.html> [dostep 25.11.2015]

⁵¹ Kvasnicka HM, Thiele J, Sun W, et al. Long-term intervention effects on bone marrow morphology in myelofibrosis: patients treated with ruxolitinib and best available therapy. *EHA Congress Abstracts 2013*:S591.

⁵² Wilkins BS, Radia D, Woodley C, et al. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1872-6. doi: 10.3324/haematol.2013.095109.

⁵³ Jakafi (Ruxolitinib) Tablets. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER).

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377314.htm> [dostep 25.11.2015]

⁵⁴ Rosenthal A, Mesa RA. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1265-1276.

⁵⁵ Santos FP, Verstovsek S. Efficacy of RUXOLITINIB for myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1465-1473.

⁵⁶ Deininger M, Radich J, Burn TC, Huber R, Paranagama D, Verstovsek S. The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2p.V617F allele burden in patients with myelofibrosis. *Blood* 2015;126:1551-1554.

- ⁵⁷ Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(2):229-39.
- ⁵⁸ Jung CW, Shih LY, Xiao Z et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2067-2074.
- ⁵⁹ McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: an open-label, phase 3 study assessing efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:26.
- ⁶⁰ Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J Haematol* 2015;170:29-39.
- ⁶¹ Mesa RA, Shields A, Hare T, et al. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. *Leuk Res*. 2013 Aug;37(8):911-6.
- ⁶² Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1285-92.
- ⁶³ Mesa RA, Kiladjan JJ, Verstovsek S, Al-Ali HK, Gotlib J, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. *Haematologica* February 2014 99: 292-298.
- ⁶⁴ Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:214-221.
- ⁶⁵ Oritani K, Okamoto S, Tauchi T et al. A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients with myelofibrosis: Japanese subset analysis. *Int J Hematol* 2015;101:295-304.
- ⁶⁶ Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol*. 2013 Oct 29;6(1):81.
- ⁶⁷ Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 13;365(15):1455-7.
- ⁶⁸ Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2011 Dec;86(12):1188-91.
- ⁶⁹ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.
- ⁷⁰ Supplement do Verstovsek 2010: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis.
- http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1002028/suppl_file/nejmoa1002028_appendix.pdf [dostęp: 16.11.2015]
- ⁷¹ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013 May;161(4):508-16.

⁷² Verstovsek S, Quintas CA, Kantarjian HM et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes. *OncoTargets and therapy* 2014;7:13-21.

⁷³ Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian J-J, Kröger N, Thiele J and Buske C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v85–v99, 2015.

<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Philadelphia-Chromosome-Negative-Chronic-Myeloproliferative-Neoplasms> [dostęp: 25.09.2015]

⁷⁴ Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996; 88: 1013– 1018.

⁷⁵ http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁷⁶ EORTC. http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_q1q-c30_english.pdf [dostęp: 04.11.2015]

⁷⁷ Supplement do analizy zbiorczej Vannucchi 2015. . A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. http://www.haematologica.org/content/haematol/suppl/2015/09/04/haematol.2014.119545.DC2/2014.119545.VANNUCCHI_SUPPL.pdf [dostęp: 26.01.2016]