



**JAKAVI® (RUKSOLITYNIB) W LECZENIU PACJENTÓW
W WIEKU 12 LAT I STARSZYCH, Z OSTRĄ CHOROBA
PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI
LUB PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO
GOSPODARZOWI**

Uzupełnienie danych klinicznych

Kraków, luty 2023

Niniejsze uzupełnienie danych do analizy klinicznej powstało w odpowiedzi na pismo w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.75.2022.KDe.4) dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 5 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991053758;**
 - **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 10 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991198282;**
 - **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 15 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991053789;**
 - **Jakavi (ruksolitynib), tabletki, 20 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05909991053833,**
- w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10: T86.0)”.

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH UZUPEŁNIENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
aGvHD	ang. <i>Acute graft versus host disease</i> ; Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
BAT	ang. <i>Best available therapy</i> ; Najlepsza dostępna terapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cGvHD	ang. <i>Chronic graft versus host disease</i> ; Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
CB	ang. <i>Clinical benefit</i> ; Korzyść kliniczna
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala do oceny stopnia sprawności pacjenta
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFS	Przeżycie wolne od niepowodzenia terapii
GvHD	ang. <i>Graft versus host disease</i> ; Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko [hazard] względne
HSCT	ang. <i>Hematopoietic stem cells transplantation</i> ; Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
mg	Miligram
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i>
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
ORR	ang. <i>Overall response rate</i> ; Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie; ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
REACH2	Akronim badania randomizowanego, w którym porównywano ruksolitynib z BAT, w populacji pacjentów z ostrą GvHD
REACH3	Akronim badania randomizowanego, w którym porównywano ruksolitynib z BAT, w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD
RCT	ang. <i>Randomized clinical trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe

Przeglądy systematyczne opublikowane po dacie ostatniego przeszukania baz danych w ramach Analizy klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki z przeglądów systematycznych zidentyfikowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w wyniku przeszukania medycznych baz danych oraz zidentyfikowanych podczas aktualizacji przeszukania przeprowadzonego przez analityków Centrum HTA:

- [1] Fan S, Huo WX, Yang Y i wsp. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Aug 4;13:954268 (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA);
- [2] Zhang M.-Y., et al.: Efficacy and safety of ruxolitinib for steroidrefractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *PLoS ONE* 2022; Volume 17, Issue 7, pp. e0271979; doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0271979> (referencja zidentyfikowana w wyniku przeszukania baz przez AOTMiT);
- [3] Kovalenko I, Saleem T, Laek B i wsp. Ruxolitinib in chronic steroid-refractory graft-versus-host-disease. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1. (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA).

Tabela 1. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie ruksolitynibu w grupie pacjentów z przewlekłą lub ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski								
Przeglądy systematyczne z meta-analizą											
<p>Fan i wsp. 2022 [1]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze sterydooporną GvHD.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE; - w strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do populacji, ocenianej interwencji, punktów końcowych i typu badania.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - pacjenci dowolnej rasy, płci i w dowolnym wieku, z sterydooporną GvHD (ostrą lub przewlekłą) po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych, leczeni ruksolitynibem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - przeglądy, duplikaty i abstrakty konferencyjne.</p> <p>W opracowaniu oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite, ogólną odpowiedź na leczenie, całkowitą odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.</p> <p>Przeszukanie baz przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Ruksolitynib.</p>	<p>Do przeglądu włączono finalnie 37 badań (w tym 35 nierandomizowanych i 2 randomizowane [RCT]), w których uczestniczyło łącznie 1 580 pacjentów.</p> <p>W dwóch zidentyfikowanych badaniach RCT (REACH2 i REACH3) ruksolitynib porównywano do najlepszej dostępnej terapii (BAT).</p> <p>Oceniane punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (wyniki meta-analizy)</p> <p>Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie po leczeniu ruksolitynibem wynosił 0,77 i 0,78 (95% CI: 0,74–0,81) odpowiednio w subpopulacji z ostrą i przewlekłą sterydooporną GvHD. Wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie po leczeniu ruksolitynibem wynosił 0,49 i 0,15, odpowiednio, w subpopulacji z ostrą i przewlekłą GvHD. Wskaźniki ogólnej odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie po leczeniu były najwyższe w przypadku odpowiedzi dla zmian w obrębie jamie ustnej, a następnie w skórze, jelitach, stawach i powięzi, wątrobie, oczach, przełyku i płucach w populacji z przewlekłą GvHD.</p> <p>Częstość występowania zakażeń po leczeniu ruksolitynibem wyniosła 0,61 i 0,47, odpowiednio dla populacji z ostrą i przewlekłą GvHD. Częstość występowania cytopenii ogółem (stopnia I–IV) i ciężkiej (stopnia III–IV) wynosiła odpowiednio 53,2% i 31,0% w przypadku pacjentów z ostrą GvHD a 28,8% i 10,4% w subpopulacji z przewlekłą GvHD.</p> <p>Wskaźniki przeżycia po 6 miesiącach od leczenia wyniosły 63,9% dla chorych z ostrą GvHD. Wskaźniki przeżycia po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach po leczeniu ruksolitynibem wynosiły odpowiednio: 95%, 78,7% i 75,3% w subpopulacji z przewlekłą GvHD.</p> <p>Częstość występowania infekcji i mielosupresji w czasie terapii ruksolitynibem były porównywalne pomiędzy dziećmi i dorosłymi z GvHD.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji pacjentów z sterydooporną GvHD leczonych ruksolitynibem – wyniki meta-analizy [1].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Subpopulacja/rodzaj analizy</th> <th>Liczony parametr [95% CI] Dla zastosowania ruksolitynibu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ogólna odpowiedź na leczenie – wskaźnik odpowiedzi na leczenie [95% CI]</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji)</td> <td>0,77 [0,68; 0,84]</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania retrospektywne</td> <td>0,78 [0,67; 0,86]</td> </tr> </tbody> </table>	Subpopulacja/rodzaj analizy	Liczony parametr [95% CI] Dla zastosowania ruksolitynibu	Ogólna odpowiedź na leczenie – wskaźnik odpowiedzi na leczenie [95% CI]		Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji)	0,77 [0,68; 0,84]	Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania retrospektywne	0,78 [0,67; 0,86]
			Subpopulacja/rodzaj analizy	Liczony parametr [95% CI] Dla zastosowania ruksolitynibu							
Ogólna odpowiedź na leczenie – wskaźnik odpowiedzi na leczenie [95% CI]											
Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji)	0,77 [0,68; 0,84]										
Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania retrospektywne	0,78 [0,67; 0,86]										

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania prospektywne nierandomizowane	0,74 [0,64; 0,81]
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja dorosłych	0,75 [0,62; 0,84]
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja pediatryczna	0,75 [0,51; 0,90]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii	0,73 [0,59; 0,83]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii, badania retrospektywne	0,78 [0,63; 0,88]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii, badania prospektywne, nierandomizowane	0,74 [0,45; 0,91]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii, badania RCT	0,62
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji)	0,78 [0,74; 0,81]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania retrospektywne	0,77 [0,73; 0,81]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania prospektywne nierandomizowane	0,81
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja dorosłych	0,81 [0,76; 0,85]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja pediatryczna	0,89 [0,75; 0,95], p=0,222 dla porównania względem populacji dorosłych
			Przewlekła GvHD – po 24 tygodniach terapii	0,61 [0,50; 0,72]
			Przewlekła GvHD – po 24 tygodniach terapii, badania retrospektywne	0,64 [0,51; 0,75]
			Przewlekła GvHD – po 24 tygodniach terapii, badania RCT	0,50
			Całkowita odpowiedź na leczenie – wskaźnik odpowiedzi na leczenie [95% CI]	
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji)	0,49 [0,40; 0,57]
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania retrospektywne	0,48 [0,38; 0,58]
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania prospektywne nierandomizowane	0,55 [0,46; 0,64]

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja dorosłych	0,48 [0,42; 0,54]
			Ostra GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja pediatryczna	0,41 [0,20; 0,66], p=0,601 (dla porównania z populacją dorosłych)
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii	0,39 [0,26; 0,54]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii, badania retrospektywne	0,32 [0,23; 0,43]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii, badania prospektywne, nierandomizowane	0,50 [0,19; 0,81]
			Ostra GvHD – po 28 dniach terapii, badania RCT	0,34 (w tym: 0,32 i 0,21 dla odpowiednio dorosłych i dzieci)
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji)	0,15 [0,10; 0,23]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania retrospektywne	0,15 [0,09; 0,23]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – badania prospektywne nierandomizowane	0,21 [0,12; 0,34]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja dorosłych	0,18 [0,10; 0,30]
			Przewlekła GvHD (niezależnie od okresu obserwacji) – populacja pediatryczna	0,11 [0,04; 0,26]; p=0,359 dla porównania z populacją dorosłych
			Przewlekła GvHD – po 24 tygodniach terapii	0,23 [0,11; 0,42]
			Przewlekła GvHD – po 24 tygodniach terapii, badania retrospektywne	0,29 [0,15; 0,48]
			Przewlekła GvHD – po 24 tygodniach terapii, badania RCT	0,07
			Ogólna odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – ostra GvHD	
			W obrębie skóry	78,3% [63,2; 93,3]
			W obrębie jelit	78,9% [66,6; 91,2]
			W obrębie wątroby	60,4% [37,2; 83,5]
			Całkowita odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – ostra GvHD	
			W obrębie skóry	68,6% [37,2; 99,9]
			W obrębie jelit	57,9% [37,8; 78,1]
			W obrębie wątroby	49,1% [32,8; 65,5]

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																								
			<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Ogólna odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – przewlekła GvHD</td> </tr> <tr> <td>W obrębie skóry</td> <td>73,2% [58,7; 87,7]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie jelit</td> <td>69,2% [50,9; 87,5]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie wątroby</td> <td>65,7% [45,0; 86,3]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie ust</td> <td>76,5% [61,5; 91,5]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie oczu</td> <td>61,1% [38,7; 83,5]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie płuc</td> <td>47,3% [29,8; 64,9]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie stawów, powięzi</td> <td>67,4% [46,4; 88,3]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie przełyku</td> <td>50,0% [niemożliwe do oszacowania]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Całkowita odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – przewlekła GvHD</td> </tr> <tr> <td>W obrębie skóry</td> <td>30,1% [18,2; 42,0]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie jelit</td> <td>25,7% [2,4; 48,9]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie wątroby</td> <td>32,7% [15,8; 49,6]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie ust</td> <td>34,0% [24,7; 43,3]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie oczu</td> <td>16,7% [2,4; 31,0]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie płuc</td> <td>11,1% [1,2; 21,0]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie stawów, powięzi</td> <td>11,9% [0,0; 23,8]</td> </tr> <tr> <td>W obrębie przełyku</td> <td>0,0 [niemożliwe do oszacowania]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Infekcje – wskaźnik częstości (IR) [95% CI]</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD - infekcje</td> <td>0,61 [0,45; 0,76]</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD – infekcje, populacja dorosłych</td> <td>0,75 [0,66; 0,82], p=0,296 dla porównania z populacją pediatryczną</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD – infekcje, populacja pediatryczna</td> <td>0,86 [0,64; 0,95]</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD – infekcje wirusowe</td> <td>0,55 [0,49; 0,61]</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD – infekcje wirusowe, populacja dorosłych</td> <td>0,59 [0,59; 0,71], p=0,193 dla porównania z populacją pediatryczną</td> </tr> <tr> <td>Ostra GvHD – infekcje wirusowe, populacja pediatryczna</td> <td>0,45 [0,31; 0,60]</td> </tr> <tr> <td>Przewlekła GvHD - infekcje</td> <td>0,47 [0,31; 0,63]</td> </tr> <tr> <td>Przewlekła GvHD – infekcje, populacja dorosłych</td> <td>0,37 [0,18; 0,61]</td> </tr> <tr> <td>Przewlekła GvHD – infekcje, populacja pediatryczna</td> <td>0,42</td> </tr> </table>	Ogólna odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – przewlekła GvHD		W obrębie skóry	73,2% [58,7; 87,7]	W obrębie jelit	69,2% [50,9; 87,5]	W obrębie wątroby	65,7% [45,0; 86,3]	W obrębie ust	76,5% [61,5; 91,5]	W obrębie oczu	61,1% [38,7; 83,5]	W obrębie płuc	47,3% [29,8; 64,9]	W obrębie stawów, powięzi	67,4% [46,4; 88,3]	W obrębie przełyku	50,0% [niemożliwe do oszacowania]	Całkowita odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – przewlekła GvHD		W obrębie skóry	30,1% [18,2; 42,0]	W obrębie jelit	25,7% [2,4; 48,9]	W obrębie wątroby	32,7% [15,8; 49,6]	W obrębie ust	34,0% [24,7; 43,3]	W obrębie oczu	16,7% [2,4; 31,0]	W obrębie płuc	11,1% [1,2; 21,0]	W obrębie stawów, powięzi	11,9% [0,0; 23,8]	W obrębie przełyku	0,0 [niemożliwe do oszacowania]	Infekcje – wskaźnik częstości (IR) [95% CI]		Ostra GvHD - infekcje	0,61 [0,45; 0,76]	Ostra GvHD – infekcje, populacja dorosłych	0,75 [0,66; 0,82], p=0,296 dla porównania z populacją pediatryczną	Ostra GvHD – infekcje, populacja pediatryczna	0,86 [0,64; 0,95]	Ostra GvHD – infekcje wirusowe	0,55 [0,49; 0,61]	Ostra GvHD – infekcje wirusowe, populacja dorosłych	0,59 [0,59; 0,71], p=0,193 dla porównania z populacją pediatryczną	Ostra GvHD – infekcje wirusowe, populacja pediatryczna	0,45 [0,31; 0,60]	Przewlekła GvHD - infekcje	0,47 [0,31; 0,63]	Przewlekła GvHD – infekcje, populacja dorosłych	0,37 [0,18; 0,61]	Przewlekła GvHD – infekcje, populacja pediatryczna	0,42
Ogólna odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – przewlekła GvHD																																																											
W obrębie skóry	73,2% [58,7; 87,7]																																																										
W obrębie jelit	69,2% [50,9; 87,5]																																																										
W obrębie wątroby	65,7% [45,0; 86,3]																																																										
W obrębie ust	76,5% [61,5; 91,5]																																																										
W obrębie oczu	61,1% [38,7; 83,5]																																																										
W obrębie płuc	47,3% [29,8; 64,9]																																																										
W obrębie stawów, powięzi	67,4% [46,4; 88,3]																																																										
W obrębie przełyku	50,0% [niemożliwe do oszacowania]																																																										
Całkowita odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu (niezależnie od okresu obserwacji) – skumulowana częstość [95% CI] – przewlekła GvHD																																																											
W obrębie skóry	30,1% [18,2; 42,0]																																																										
W obrębie jelit	25,7% [2,4; 48,9]																																																										
W obrębie wątroby	32,7% [15,8; 49,6]																																																										
W obrębie ust	34,0% [24,7; 43,3]																																																										
W obrębie oczu	16,7% [2,4; 31,0]																																																										
W obrębie płuc	11,1% [1,2; 21,0]																																																										
W obrębie stawów, powięzi	11,9% [0,0; 23,8]																																																										
W obrębie przełyku	0,0 [niemożliwe do oszacowania]																																																										
Infekcje – wskaźnik częstości (IR) [95% CI]																																																											
Ostra GvHD - infekcje	0,61 [0,45; 0,76]																																																										
Ostra GvHD – infekcje, populacja dorosłych	0,75 [0,66; 0,82], p=0,296 dla porównania z populacją pediatryczną																																																										
Ostra GvHD – infekcje, populacja pediatryczna	0,86 [0,64; 0,95]																																																										
Ostra GvHD – infekcje wirusowe	0,55 [0,49; 0,61]																																																										
Ostra GvHD – infekcje wirusowe, populacja dorosłych	0,59 [0,59; 0,71], p=0,193 dla porównania z populacją pediatryczną																																																										
Ostra GvHD – infekcje wirusowe, populacja pediatryczna	0,45 [0,31; 0,60]																																																										
Przewlekła GvHD - infekcje	0,47 [0,31; 0,63]																																																										
Przewlekła GvHD – infekcje, populacja dorosłych	0,37 [0,18; 0,61]																																																										
Przewlekła GvHD – infekcje, populacja pediatryczna	0,42																																																										

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Przewlekła GvHD – infekcje wirusowe 0,29 [0,25; 0,34]
			Mielosupresja – wskaźnik częstości (IR) [95% CI]
			Ostra GvHD - cytopenia ogółem (I-IV stopnia nasilenia) 53,2% [16,0; 90,4]
			Ostra GvHD - cytopenia III-IV stopnia nasilenia 31,0% [0,0; 100,0]
			Ostra GvHD - cytopenia ogółem (I-IV stopnia nasilenia) – populacja dorosłych 37,3% [0,0; 82,1]
			Ostra GvHD - cytopenia ogółem (I-IV stopnia nasilenia) – populacja pediatryczna 54,0%
			Ostra GvHD - anemia 45,6% [19,8; 71,5]
			Ostra GvHD - leukopenia 44,2% [24,4; 64,0]
			Ostra GvHD - trombocytopenia 40,6% [21,4; 59,8]
			Przewlekła GvHD - cytopenia ogółem (I-IV stopnia nasilenia) 28,8% [13,0; 44,6]
			Przewlekła GvHD - cytopenia III-IV stopnia nasilenia 10,4% [0,0; 27,9]
			Przewlekła GvHD - anemia 35,1% [13,2; 57,0]
			Przewlekła GvHD - leukopenia 22,9% [6,2; 39,6]
			Przewlekła GvHD - trombocytopenia 19,2% [6,9; 31,6]
			Przeżycie całkowite (OS), wskaźnik prawdopodobieństwa [95% CI]
			Ostra GvHD – po 6 miesiącach 63,9% [52,5; 75,2]
			Ostra GvHD – po 6 miesiącach – badania retrospektywne 65,6% [49,1; 82,1]
			Ostra GvHD – po 6 miesiącach – badania prospektywne, nierandomizowane 59,5% [0,0; 100,0]
			Przewlekła GvHD – po 6 miesiącach 95% [79,5; 100,0]
			Przewlekła GvHD – po 1 roku 78,7% [67,2; 90,1]
			Przewlekła GvHD – po 2 latach 75,3% [68,0; 82,7]
			CI – przedział ufności.
			Ogólne wnioski:
			Terapia ruksolitynibem może być potencjalnie skuteczną i bezpieczną metodą leczenia pacjentów ze sterydooporną GvHD. Zarówno dorośli jak i dzieci mogą odnosić korzyści ze stosowania rozpatrywanej interwencji.
			<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																				
<p>Kovalenko i wsp. 2022 [3]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: brak możliwości oceny</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w leczeniu przewlekłej sterydoopornej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci ze sterydooporną, przewlekłą GvHD.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane, EMBASE; - dane prezentowane przez organizacje takie jak ASH i ASCO.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - najnowsze badania dotyczące zastosowania ruksolitynibu w leczeniu dorosłych i dzieci z przewlekłą sterydooporną GvHD po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii leczenia systemowego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.</p> <p>W opracowaniu oceniano następujące punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Ruksolitynib.</p>	<p>W dostępnym abstrakcie przedstawiono i podsumowano wyniki 4 najnowszych badań, w tym badania RCT REACH3.</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji pacjentów z sterydooporną, przewlekłą GvHD leczonych ruksolitynibem [3].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Dawkowanie ruksolitynibu, liczba pacjentów</th> <th>Odpowiedź na leczenie</th> <th>Profil bezpieczeństwa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Yang i wsp.</td> <td>N=36 Dawka: 2,5-10 mg 2x dobę</td> <td>Całkowita odpowiedź: 27,8% Częściowa odpowiedź: 52,7%</td> <td>Ogółem 30,6%, infekcje 13,88%, cytopenie 33,3%, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej 8,3%</td> </tr> <tr> <td>Mozo i wsp.</td> <td>N=12 Dawka: 2,5-10 mg 2x dobę</td> <td>Całkowita odpowiedź: 8,3% Częściowa odpowiedź: 82,7%</td> <td>Ogółem 63,1%, toksyczność w obrębie wątroby 52%, reaktywacja wirusa cytomegalii 33%, infekcje bakteryjne 36,8%, toksyczność hematologiczna 26%</td> </tr> <tr> <td>Morozova i wsp.</td> <td>N=20 Przed przeszczepem ruksolitynib 45 mg/dobę od 7 dni przed przeszczepem do 2 dni przed przeszczepem i 15 mg od piątego dnia po przeszczepie do 100 dnia po przeszczepie wraz z cyklofosfamidem 50 mg/kg po trzech dniach i cztery dni po przeszczepie</td> <td>Częściowa odpowiedź: 47,1%</td> <td>Zapalenie wątroby 100%, zapalenie błony śluzowej 90%, nefrotoksyczność 65%, neurotoksyczność 5%, ciężka posocznica 15%, grzybica inwazyjna 5%, mikroangiopatia zakrzepowa 15%, krwotok 10%, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego 15%</td> </tr> <tr> <td>Zeiser i wsp. (prawdopodobnie REACH3)</td> <td>N=165 Dawka : 10 mg 2x dobę</td> <td>Całkowita odpowiedź: 6,7% Częściowa odpowiedź: 43%</td> <td>Małopłytkowość 15,2%, niedokrwistość 12%, neutropenia 8,5%, zapalenie płuc 8,5%</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Dawkowanie ruksolitynibu, liczba pacjentów	Odpowiedź na leczenie	Profil bezpieczeństwa	Yang i wsp.	N=36 Dawka: 2,5-10 mg 2x dobę	Całkowita odpowiedź: 27,8% Częściowa odpowiedź: 52,7%	Ogółem 30,6%, infekcje 13,88%, cytopenie 33,3%, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej 8,3%	Mozo i wsp.	N=12 Dawka: 2,5-10 mg 2x dobę	Całkowita odpowiedź: 8,3% Częściowa odpowiedź: 82,7%	Ogółem 63,1%, toksyczność w obrębie wątroby 52%, reaktywacja wirusa cytomegalii 33%, infekcje bakteryjne 36,8%, toksyczność hematologiczna 26%	Morozova i wsp.	N=20 Przed przeszczepem ruksolitynib 45 mg/dobę od 7 dni przed przeszczepem do 2 dni przed przeszczepem i 15 mg od piątego dnia po przeszczepie do 100 dnia po przeszczepie wraz z cyklofosfamidem 50 mg/kg po trzech dniach i cztery dni po przeszczepie	Częściowa odpowiedź: 47,1%	Zapalenie wątroby 100%, zapalenie błony śluzowej 90%, nefrotoksyczność 65%, neurotoksyczność 5%, ciężka posocznica 15%, grzybica inwazyjna 5%, mikroangiopatia zakrzepowa 15%, krwotok 10%, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego 15%	Zeiser i wsp. (prawdopodobnie REACH3)	N=165 Dawka : 10 mg 2x dobę	Całkowita odpowiedź: 6,7% Częściowa odpowiedź: 43%	Małopłytkowość 15,2%, niedokrwistość 12%, neutropenia 8,5%, zapalenie płuc 8,5%
			Badanie	Dawkowanie ruksolitynibu, liczba pacjentów	Odpowiedź na leczenie	Profil bezpieczeństwa																	
			Yang i wsp.	N=36 Dawka: 2,5-10 mg 2x dobę	Całkowita odpowiedź: 27,8% Częściowa odpowiedź: 52,7%	Ogółem 30,6%, infekcje 13,88%, cytopenie 33,3%, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej 8,3%																	
			Mozo i wsp.	N=12 Dawka: 2,5-10 mg 2x dobę	Całkowita odpowiedź: 8,3% Częściowa odpowiedź: 82,7%	Ogółem 63,1%, toksyczność w obrębie wątroby 52%, reaktywacja wirusa cytomegalii 33%, infekcje bakteryjne 36,8%, toksyczność hematologiczna 26%																	
			Morozova i wsp.	N=20 Przed przeszczepem ruksolitynib 45 mg/dobę od 7 dni przed przeszczepem do 2 dni przed przeszczepem i 15 mg od piątego dnia po przeszczepie do 100 dnia po przeszczepie wraz z cyklofosfamidem 50 mg/kg po trzech dniach i cztery dni po przeszczepie	Częściowa odpowiedź: 47,1%	Zapalenie wątroby 100%, zapalenie błony śluzowej 90%, nefrotoksyczność 65%, neurotoksyczność 5%, ciężka posocznica 15%, grzybica inwazyjna 5%, mikroangiopatia zakrzepowa 15%, krwotok 10%, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego 15%																	
Zeiser i wsp. (prawdopodobnie REACH3)	N=165 Dawka : 10 mg 2x dobę	Całkowita odpowiedź: 6,7% Częściowa odpowiedź: 43%	Małopłytkowość 15,2%, niedokrwistość 12%, neutropenia 8,5%, zapalenie płuc 8,5%																				
			<p>Ogólne wnioski:</p> <p>Terapia ruksolitynibem powinna być częściej stosowana, z uwagi na jej wysoką skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa, w leczeniu pacjentów z przewlekłą GvHD.</p>																				
			<p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</p>																				

CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*); GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Ograniczenia przeglądów systematycznych:

- **Fan i wsp. 2022 [1]** – brak danych na temat dawkowania ruksolitynibu we włączonych badaniach; w opracowaniu nie przeprowadzono oceny jakości metodologicznej włączonych badań za pomocą odpowiednich skal/narzędzi;
- **Zhang i wsp. 2022 [2]** – do opracowania włączano badania niezależnie od dawkowania ruksolitynibu, tj., uwzględniające zastosowanie tego leku również w dawkach innych niż rekomendowane w ChPL Jakavi®; projekt badań jak również dawkowanie ruksolitynibu uznano za istotną przeszkodę do przeprowadzenia meta-analizy danych z zakresu bezpieczeństwa podczas gdy ograniczenia te nie stanowiły przeszkody do przeprowadzenia meta-analizy dla punktów końcowych z zakresu skuteczności (co może być pewną niekonsekwencją autorów tego opracowania);
- **Kovalenko i wsp. 2022 [3]** – opracowanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu, ze szcątkowymi danymi dotyczącymi metod przeprowadzenia badania, uniemożliwiającymi ocenę w skali AMSTAR2 i jednoznaczne stwierdzenie czy opracowanie faktycznie było przeglądem systematycznym; przedstawiono jedynie wstępne wyniki 4 najnowszych badań, spośród których tylko w jednym dawkowanie ruksolitynibu było w pełni zgodne z rekomendowanym w ChPL Jakavi®.

Tabela 2. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Fan i wsp. 2022 [1]	Zhang i wsp. 2022 [2]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	Nie podano wprost, jednakże zaznaczono, że przeszukiwanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA; co może wskazywać, że dwóch analityków dokonywało przeszukania baz	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias, RoB</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?	Dla badań RCT: TAK	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Fan i wsp. 2022 [1]	Zhang i wsp. 2022 [2]
[Kluczowa domena]	NIE Nie przeprowadzono meta-analzy		
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	TAK	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	NIE	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analzy	NIE	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Badania pierwotne opublikowane/indeksowane w bazach danych po dacie ostatniego przeszukania baz danych w ramach Analizy klinicznej i/lub zidentyfikowane podczas przeszukania baz przeprowadzonego przez AOTMiT

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis metod oraz wyniki badań pierwotnych zidentyfikowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w wyniku przeszukania medycznych baz danych oraz zidentyfikowanych podczas aktualizacji przeszukania przeprowadzonego przez analityków Centrum HTA.

Uwzględniono:

a) dotatkowe referencje do włączanego badania REACH 3:

- [4] Zeiser R, Polverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients (Pts) with Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-Vs-Host Disease (cGVHD): primary Findings from the Phase 3, Randomized REACH3 Study. *Transplantation and cellular therapy*, 2021, 27(3), S78-S79 (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA);
- [5] Zeiser R., et al: REACH-3 trial design: a Phase 3, Randomized Study to Assess Ruxolitinib over BAT in Patients with Corticosteroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease Post Allo-HSCT. *Bone marrow transplantation* 2019; Volume 53, Issue 0, pp. 444-446; doi: 10.1038/s41409-018-0354-7 (referencja zidentyfikowana w wyniku przeszukania baz przez AOTMiT);
- [6] Locatelli F, Zeiser R, Teshima T i wsp. Biomarker analysis in patients with steroid-refractory/dependent chronic graft-vs-host disease treated with ruxolitinib or best available therapy in the randomized phase 3 REACH3 study. *Bone marrow transplantation*, 2022, 57, 41-42 (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA).
- [7] Le R.Q., et al.: FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. *Oncologist*. 2022 Jun 8;27(6):493-500. doi: 10.1093/oncolo/oyac042 (referencja zidentyfikowana w wyniku przeszukania baz przez AOTMiT);
- [8] Zeiser R., et al.: Ruxolitinib Demonstrates A Greater Corticosteroid-Sparing Effect Than Best Available Therapy In Patients With Corticosteroid-Refractory/Dependent Chronic Graft-Vshost Disease. *Hemasphere* 2022; Volume 6, Issue 0, pp. 2436-2437; doi: 10.1097/01.HS9.0000852292.38263.b8 (referencja zidentyfikowana w wyniku przeszukania baz przez AOTMiT);

b) dotatkowe referencje do włączanego badania REACH2:

- [9] Mohty M, Zeiser R, Galvin J i wsp. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a comparison of response by organ class from the randomized, phase 3 REACH2 study. *Bone marrow transplantation*, 2022, 57, 39-40 (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA);
- [10] Socie G. et al.: Reach-2 trial design: a phase 3, randomized, open-label, multicenter study to

evaluate ruxolitinib compared to best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation; Biology of blood and marrow transplantation 2018; Volume 24, Issue 3, pp. S203 doi: 10.1038/s41409-022-01815-2 (referencja zidentyfikowana w wyniku przeszukania baz przez AOTMiT);

c) nowe badania jednoramienne:

[11] White J, Elemary M, Linn SM i wsp. A Multicenter, Retrospective Study Evaluating Clinical Outcomes of Ruxolitinib Therapy In Heavily Pretreated Chronic GVHD Patients With Steroid Failure. Transplant Cell Ther. 2023 Feb;29(2):120.e1-120.e9. (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA);

d) referencje zawierające porównanie ruksolitynybu z BAT (jedynie częściowo spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej):

[12] Novitzky-Basso I., et al.: Propensity Score Matching Analysis Comparing Ruxolitinib Vs Historical Controls in 2 nd Line or Beyond Treatment for Chronic Gvhd after Therapy Failure. Blood 2021; 138 Supplement 1; 1805; doi: <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-151683> (referencja zidentyfikowana w wyniku przeszukania baz przez AOTMiT).

[13] Suo Y, Liu J, Sun Y i wsp. Ruxolitinib for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A single centre retrospective study. Blood 2021 138:SUPPL 1 (4878-) (referencja zidentyfikowana w wyniku aktualizacji przeszukania baz przez Centrum HTA).

a) Dodatkowe referencje do włączonego badania REACH3

Zeiser i wsp. 2021 [4]

W referencji nie przedstawiono żadnych nowych danych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynybu z badania REACH3, które nie byłyby już uwzględnione i opisane w pierwotnej wersji Analizy klinicznej dla Jakavi w terapii GvHD.

Zeiser i wsp. 2019 [5]

Abstrakt zawiera jedynie opis metod przeprowadzenia badania REACH3, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynybu (w badaniu brak innych, nowych informacji, które nie byłyby uwzględnione w już zidentyfikowanych i opisanych w ramach Analizy klinicznej referencjach do tego badania).

Locatelli i wsp. 2022 [6]

W referencji przedstawiono analizę eksploracyjną wyników badania REACH3 przeprowadzoną w celu oceny, czy wyjściowe poziomy cytokin prozapalnych, biomarkerów przewlekłej GvHD i subpopulacji komórek odpornościowych były czynnikami predykcyjnymi dla odpowiedzi na leczenie. Próbkę krwi pobierano od pacjentów na początku badania, w 1. dniu cyklu 1 [C1D1], 8. dniu cyklu 1 [C1D8], 15. dniu cyklu 1 [C1D15], 1. dniu cyklu 2. [C2D1] i 1. dniu cyklu 7 [C7D1]. Pacjentów stratyfikowano według

uzyskanej odpowiedzi (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], brak odpowiedzi [NR]) na ruksolitynib lub BAT w C7D1; poziomy biomarkerów oceniano na podstawie ciężkości choroby i kluczowych cech pacjenta, w tym zajęcia narządów podczas badań przesiewowych i historii ostrej GvHD. Do analizowanych grup biomarkerów należały: cytokiny prozapalne, chemokiny, poziom limfocytów (B i T), rozpuszczalne receptory dla cytokin, markery narządowo-specyficzne (dla skóry, układu pokarmowego, wątroby). Zmiany poziomów biomarkerów w czasie analizowano za pomocą analizy wariancji (ANOVA).

U pacjentów z przewlekłą sterydooporną/sterydozależną GvHD, wyjściowe poziomy cytokin prozapalnych, markerów przewlekłej GvHD i markerów komórek odpornościowych nie były czynnikami predykcyjnymi ogólnej odpowiedzi na leczenie i odpowiedzi narządowo-specyficznych, niezależnie od ciężkości choroby. Biorąc pod uwagę heterogeniczność przewlekłej GvHD, oszacowano wartość predykcyjną tych biomarkerów, biorąc pod uwagę wpływ wyjściowych cech pacjenta na ekspresję biomarkerów. Większość wyników była zgodna z wcześniejszą analizą; jednak wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem przewodu pokarmowego, osoby z niższym wyjściowym poziomem Reg3A, markerem wskazującym na zajęcie przewodu pokarmowego w ostrej GvHD, częściej odpowiadały na leczenie ruksolitynibem niż pacjenci z wyższym wyjściowym poziomem Reg3A. Nie zaobserwowano istotnych zmian w większości poziomów biomarkerów w czasie w żadnej grupie (tj. leczonej ruksolitynibem czy BAT).

Podsumowując: Wyjściowe poziomy biomarkerów zapalnych, chemokin i komórek odpornościowych u pacjentów z przewlekłą sterydooporną/sterydozależną GvHD w badaniu REACH3 nie były czynnikami pozwalającymi przewidzieć odpowiedzi na leczenie.

Le i wsp. 2022 [7]

W referencji przedstawiono kluczowe wyniki badania REACH3, w tym wyniki dla głównego oraz dodatkowych punktów końcowych, obliczone przez agencję FDA na podstawie surowych danych z badania. Oceniono także znaczenie uzyskanych wyników z badania REACH3 w populacji pacjentów z USA.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedzi na leczenie – obliczenia przeprowadzone przez FDA [7].

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR [^] /RB* [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie 1 dniu 7 cyklu terapii, n (%)	69* (42%)	39* (24%)	OR=2,4 [1,4; 3,9] RB=1,76 [1,27; 2,45]	<0,05	NNH=6 [4; 13]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w	116 (70%)	94 (57%)	RB=1,22 [1,04; 1,45]	<0,05	NNT=8 [5; 39]

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR [^] /RB* [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
dowolnym momencie do dnia 1 cyklu 7, n (%)					
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią w dowolnym momencie do dnia 1 cyklu 7, n (%)	14 (8%)	8 (5%)	RB=1,74 [0,77; 3,95]	>0,05	-
Pacjenci z częściową odpowiedzią w dowolnym momencie do dnia 1 cyklu 7, n (%)	102 (62%)	86 (52%)	RB=1,18 [0,98; 1,43]	<0,05	-
Pacjenci z obniżeniem całkowitego wyniku nasilenia objawów# GvHD o ≥ 7 punktów w 1 dniu 7 cyklu, n (%)	66 (40%)	47 (29%)	RB=1,40 [1,03; 1,90]	<0,05	NNT=9 [5; 94]

[^]wartości podane w publikacji referencyjnej. *wartości obliczone przez Autorów analizy; #TSS – total symptom score; różnica ≥ 7 punktów względem wartości wyjściowych była uznawana za istotną klinicznie.

Przeprowadzona przez FDA analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą szansą na uzyskanie:

- odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii (w 1 dniu, 7 cyklu leczenia);
- odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie do 1 dnia, 7 cyklu terapii;
- obniżenia całkowitego wyniku nasilenia objawów GvHD o ≥ 7 punktów.

Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej czy częściowej odpowiedzi pomiędzy grupami, ale była widoczna wyraźna liczbowa przewaga ruksolitynibu nad BAT.

Wyniki pozostają ogólnie spójne z wynikami przedstawionymi w innych referencjach do badania REACH3.

Odpowiedzi na leczenie obserwowano we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie cechach demograficznych i związanych z przebiegiem choroby.

Ponieważ populacja poddana randomizacji obejmowała niewielu pacjentów po niepowodzeniu 2 linii terapii, poszukiwano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności w populacji pacjentów z grupy BAT, którym zmieniono terapię na ruksolitynib. Spośród 61 pacjentów po niepowodzeniu BAT i jednej linii terapii przed BAT (łącznie po niepowodzeniu 2 linii terapii), a następnie przejściu na ruksolitynib, ogólną odpowiedź do dnia 1. cyklu 7 osiągnęło 39 chorych (64 % [95% CI, 51-76]), w tym 2 całkowitą odpowiedź i 37 częściową odpowiedź na leczenie. Wyniki te przemawiają za zastosowaniem ruksolitynibu u pacjentów po niepowodzeniu 2 linii terapii.

Zauważono jednak, że tylko 10% uczestników badania pochodziło z USA. Aby ocenić przydatność wyników badania w populacji USA, oceniono ogólną odpowiedź na leczenie w podgrupie pacjentów z USA w grupie pacjentów zrandomizowanych oraz w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu BAT z zastosowaniem ibrutynibu (obecnie dostępna terapia w USA), którzy następnie zostali przestawieni na ruksolitynib. Spośród 34 pacjentów włączonych do badania w USA odpowiedź na leczenie do 7. dnia 1. cyklu osiągnęło 7/14 (50%) pacjentów w ramieniu ruksolitynibu i 7/13 (54%) pacjentów w ramieniu BAT. W populacji po zmianie leczenia do dnia 1. cyklu 7, odpowiedź na leczenie osiągnięto u 6/10 (60%) pacjentów po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem jako BAT. Wyniki te potwierdziły przydatność farmakoterapii zastosowanej w badaniu REACH-3 w terapii populacji USA.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do zgonu lub rozpoczęcia nowej terapii – obliczenia przeprowadzone przez FDA [7].

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, [95% CI] (miesiące)	4,2 [3,2; 6,7]	2,1 [1,6; 3,2]
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie	3 tygodnie [zakres: 2-24]	4 tygodnie [zakres: 2-25]
Mediana czasu do zgonu lub nowej terapii, [95% CI] (miesiące)	25 [16,8; nie oszacowano]	4,2 [4,1; 7,8]

W wyniku stosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT odnotowano liczbowo dłuższą medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie, jak również medianę czasu do zgonu lub rozpoczęcia kolejnej nowej terapii z powodu GvHD. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku pacjentów, którzy ją uzyskali była liczbowo krótsza w przypadku grupy leczonej ruksolitynibem niż BAT.

Bezpieczeństwo w badaniu REACH3 oceniano u 165 pacjentów leczonych ruksolitynibem i u 158 pacjentów leczonych BAT. Ponadto 65 pacjentów przeszło z BAT na leczenie ruksolitynibem, co daje łącznie 230 pacjentów leczonych ruksolitynibem w dowolnym momencie badania. Mediana czasu ekspozycji na ruksolitynib wyniosła 49,7 (zakres: 0,7-144,9 tygodni) wśród 230 pacjentów leczonych ruksolitynibem; 109 (47%) pacjentów przyjmowało ruksolitynib przez co najmniej 1 rok.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla 230 pacjentów leczonych w jakimkolwiek momencie badania REACH3 ruksolitynibem, ponieważ dane dla porównania ruksolitynibu względem BAT w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w pierwotnej wersji analizy klinicznej, a wyniki przedstawione w referencji [7] są zasadniczo z nimi zbieżne.

Wśród wszystkich 230 pacjentów leczonych ruksolitynibem wystąpiło 5 śmiertelnych działań niepożądanych w wyniku stosowania, w tym jeden zgon z powodu toksycznej martwicy naskórka i 4 z powodu neutropenii, niedokrwistości i/lub trombocytopenii.

Działania/zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia ruksolitynibem wystąpiły w dowolnym momencie badania u 18% z 230 pacjentów leczonych ruksolitynibem, działanie niepożądane powodujące modyfikację dawki wystąpiły u 27%, a działania niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia wystąpiły u 23% chorych. Najczęściej notowanymi nielaboratoryjnymi działaniami/zdarzeniami niepożadanymi stopnia nasilenia ≥ 3 . były:

- zakażenia (nieokreślonym patogenem) - 20%;
- zakażenia wirusowe - 6%.

Najczęstszymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi stopnia ≥ 3 nasilenia były:

- małopłytkowość (11%);
- neutropenia (11%);
- niedokrwistość (9%);
- zwiększona aktywność lipazy (9%);
- zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (9%);
- zwiększona aktywność amylazy (6%).

Zdarzeniami niepożadanymi o szczególnym znaczeniu były infekcje, krwawienia i zakrzepica. Zakażenie dowolnego typu zgłoszono u 58% z 230 pacjentów leczonych ruksolitynibem, a zakażenia wykazywały stopień nasilenia III-V u 14% chorych. Najczęstszymi rodzajami zakażeń były:

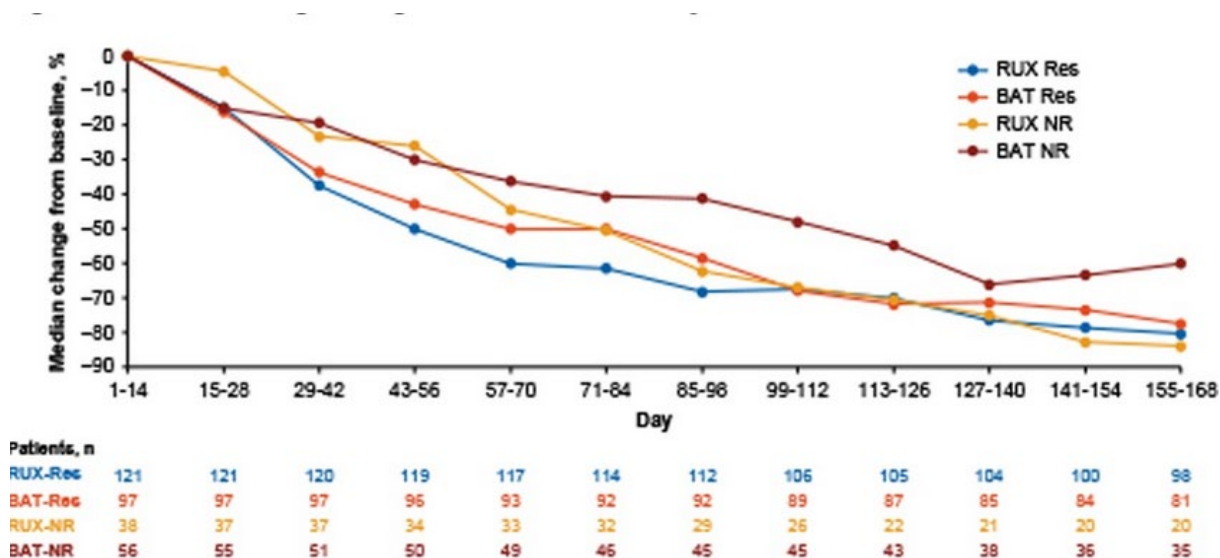
- infekcje dolnych dróg oddechowych (23%);
- infekcje górnych dróg oddechowych (22%);
- infekcje dróg moczowych (9%);
- infekcje wirusem grypy (8%);
- infekcje wirusem cytomegalii (7%);
- zakażenia oczu i zakażenia powiek (7%);
- zakażenia wirusem opryszczki (6%);
- zakażenia poliomawirusem (6%);
- zakażenia wirusem Epsteina-Barra (5%).

U 29 (13%) pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłoszono krwawienie, najczęściej krwawienie z nosa (3%). Zakrzepicę zgłaszano u 10 (4%) pacjentów, najczęściej jako zatorowość płucną (2%) i zakrzepicę żył obwodowych (2%).

Zeiser i wsp. 2022 [8]

W referencji przedstawiono wyniki analizy post-hoc badania REACH3, w której oceniano efekty stosowania ruksolitynibu i BAT na zużycie przyjmowanych jednocześnie ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Wyjściowa mediana dawki stosowanych jednocześnie glikokortykosteroidów (mg/dobę, ruksolitynib vs BAT) wynosiła wśród osób z odpowiedzią na leczenie 30,0 vs 30,0; a wśród osób bez odpowiedzi na leczenie: 33,9 vs 35,0 mg/dobę. Większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na ruksolitynib w porównaniu z BAT miał ciężką postać choroby (56,3% [71/126] vs 44,4% [44/99]). Ogólnie mediana dawki stosowanych jednocześnie glikokortykosteroidów zmniejszała się w czasie w grupie badanej i kontrolnej i była podobna w obu grupach. U pacjentów leczonych ruksolitynibem obserwowano szybsze i większe procentowe obniżenie mediany dawki dobowej glikokortykosteroidów, w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z pacjentami leczonymi BAT. Analiza w zależności od uzyskanej najlepszej odpowiedzi na leczenie wykazała, że mediana procentowej redukcji dawki glikokortykosteroidów w stosunku do wartości wyjściowej była podobna u pacjentów z odpowiedzią na ruksolitynib i BAT, ale mniejsza u pacjentów z BAT w porównaniu z pacjentami bez odpowiedzi na ruksolitynib (ryc.). U pacjentów z odpowiedzią na ruksolitynib odnotowano największy średni procentowy spadek dawki stosowanych kortykosteroidów w czasie.



Rysunek 1. Średnia procentowa zmiana w dobowej dawce stosowanych jednocześnie kortykosteroidów, w grupie leczonej ruksolitynibem lub BAT w badaniu REACH3, w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie [8]. BAT – najlepsza dostępna terapia; RUX – ruksolitynib; RES – pacjenci z odpowiedzią na leczenie; NR – pacjenci bez odpowiedzi na leczenie.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – punkty końcowe związane ze stosowanymi jednocześnie glikokortykosteroidami [8].

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib, n/N	Grupa kontrolna BAT, n/N	RB* [95% CI]	Wartość p*	NNT* [95% CI]
Pacjenci u których była możliwa redukcja o $\geq 50\%$ dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów w jakimkolwiek momencie badania, względem wartości wyjściowych, n (%)	134/165 (81,3%)	131/164 (79,9%)	10,02 [0,91; 1,13]	>0,05	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, u których była możliwa redukcja o $\geq 50\%$ dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów w jakimkolwiek momencie badania, względem wartości wyjściowych, n (%)	103/126 (81,7%)	86/99 (86,9%)	0,94 [0,84; 1,06]	>0,05	-
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie, u których była możliwa redukcja o $\geq 50\%$ dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów w jakimkolwiek momencie badania, względem wartości wyjściowych, n (%)	31/39 (79,5%)	45/65 (69,2%)	1,15 [0,90; 1,44]	>0,05	-
Mediana czasu do redukcji o $\geq 50\%$ dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów w jakimkolwiek momencie badania, względem wartości wyjściowych [miesiące] (95% CI)	1,9 [1,4; 1,9]	2,4 [1,9; 2,8]	-	-	-
Pacjenci u których była możliwa redukcja dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów do $\leq 7,5$ mg/dobę w jakimkolwiek momencie badania, n (%)	118/165 (71,5%)	101/164 (61,6%)	1,16 [0,99; 1,36]	>0,05	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, u których była możliwa redukcja dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów do $\leq 7,5$ mg/dobę w jakimkolwiek momencie badania, n (%)	88/126 (69,8%)	71/99 (71,7%)	0,97 [0,82; 1,16]	>0,05	-
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie, u których była możliwa redukcja dawki jednocześnie stosowanych kortykosteroidów do $\leq 7,5$ mg/dobę w jakimkolwiek momencie badania, n (%)	30/39 (76,9%)	30/65 (46,2%)	1,67 [1,21; 2,30]	<0,05	NNT=4 [3; 9]
Pacjenci u których było możliwe przerwanie jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, n (%)	80/165 (48,5%)	58/164 (35,4%)	1,37 [1,06; 1,78]	<0,05	NNT=8 [5; 41]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, u których było	54/126 (42,9%)	33/99 (33,3%)	1,29 [0,92; 1,83]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib, n/N	Grupa kontrolna BAT, n/N	RB* [95% CI]	Wartość p*	NNT* [95% CI]
możliwe przerwanie jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, n (%)					
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie, u których było możliwe przerwanie jednoczesnego stosowania kortykosteroidów, n (%)	26/39 (66,7%)	25/65 (38,5%)	1,73 [1,18; 2,55]	<0,05	NNT=4 [3; 13]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona przez FDA analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem:

- redukcji dobowej dawki jednocześnie stosowanych glikokortykosteroidów do $\leq 7,5$ mg/dobę w subpopulacji pacjentów bez odpowiedzi na leczenie;
- przerwania jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów, w tym w subpopulacji pacjentów bez odpowiedzi na leczenie.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa:

- redukcji dawki jednocześnie stosowanych glikokortykosteroidów o co najmniej 50% (w tym w subpopulacji pacjentów z odpowiedzią jak i bez odpowiedzi na leczenie);
- redukcji dobowej dawki jednocześnie stosowanych glikokortykosteroidów do $\leq 7,5$ mg/dobę ogółem i w subpopulacji pacjentów z odpowiedzią na leczenie;
- przerwania jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów w subpopulacji pacjentów z odpowiedzią na leczenie.

Podsumowując, stosowanie ruksolitynibu wiązało się z szybszym i większym zredukowaniem dawki jednocześnie stosowanych glikokortykosteroidów w porównaniu z BAT; jednocześnie większy odsetek pacjentów leczonych ruksolitynibem przerwał leczenie glikokortykosteroidami.

b) Dodatkowe referencje do włączonego badania REACH2

Mohty i wsp. 2022 [9]

W abstrakcie przedstawiono wskaźnik ogólnych odpowiedzi na leczenie w zależności od stopnia nasilenia ostrego GvHD i zajętego narządu.

Poniżej przedstawiono tylko nowe dane, względem wyników już uwzględnionych w pierwotnej wersji Analizy klinicznej.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie [9].

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR[^] [95% CI]	Wartość p*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o III stopniu nasilenia, (%)	56%	38%	2,15 [1,10; 4,20]	<0,05
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o IV stopniu nasilenia, (%)	53%	23%	3,76 [1,24; 11,38]	<0,05
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 56 dniu terapii, (%)	40%	22%		<0,001
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w obrębie dolnego odcinka układu pokarmowego, (%)	57%	33%	2,70 [1,54; 4,74]	<0,05
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w obrębie skóry, (%)	72%	47%	2,99 [1,55; 5,79]	<0,05
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego, (%)	68%	38%	3,35 [1,19; 9,44]	<0,05
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w obrębie wątroby, (%)	44%	19%	4,04 [1,16; 14,09]	<0,05

[^]wartości podane w referencji; *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Istotnie statystycznie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie obserwowano w wyniku stosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT we wszystkich subpopulacjach pacjentów, tj. niezależnie od stopnia nasilenia choroby czy zajęcia danego układu/narządu.

Zaobserwowano poprawę o ≥ 1 stopień nasilenia względem wartości wyjściowej w grupie chorych z ostrą GvHD stosującą ruksolitynib w porównaniu z BAT u:

- 60,4% pacjentów vs 49,6%; pacjenci z zajęciem dolnego odcinka przewodu pokarmowego;
- 78,5% pacjentów vs 59,5%; pacjenci z zajęciem skóry;
- 60,7% pacjentów vs 56,8%; pacjenci z zajęciem górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- 38,9% pacjentów vs. 23,1%; pacjenci z zajęciem wątroby.

W dniu 56. poprawę o ≥ 1 stopień nasilenia w stosunku do wartości początkowej w grupie stosującej ruksolitynib w porównaniu z grupą leczoną BAT zaobserwowano u:

- 36,5% pacjentów w porównaniu z 28,7%; pacjenci z zajęciem dolnego odcinka przewodu pokarmowego;

- 57,0% pacjentów w porównaniu z 43,2%; pacjenci zajęciem skóry;
- 46,4% pacjentów w porównaniu z 35,1%; pacjenci z zajęciem górnego odcinka przewodu pokarmowego;
- 27,8% pacjentów vs 15,4%; pacjenci z zajęciem wątroby.

Socie i wsp. 2018 [10]

Abstrakt zawiera jedynie opis metod przeprowadzenia badania REACH-2, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (w badaniu brak innych, nowych informacji, które nie byłyby uwzględnione w już zidentyfikowanych referencjach do tego badania); w pierwotnej wersji analizy klinicznej referencja ta znajdowała się na liście pozycji wykluczonych [por nr ref. 59].

c) Dodatkowe zidentyfikowane pierwotne badania jednoramienne

White i wsp. 2023 [11]

Niniejsza referencja stanowi publikację pełnotekstową do uprzednio włączonego i opisanego jedynie w formie abstraktów konferencyjnych badania White i wsp. 2021/2020 [ref. 22 i 23 w pierwotnej wersji Analizy klinicznej]. Poniżej przedstawiono zaktualizowany opis metod przeprowadzenia i wyników ww. badania z referencji [11] a także zaktualizowaną ocenę w skali NICE.

Celem jednoramiennego, retrospektywnego, wieloośrodkowego badania White i wsp. 2023 [11] była ocena efektywności stosowania ruksolitynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w populacji pacjentów (N=115) z sterydooporną lub sterydozależną przewlekłą GvHD, wcześniej intensywnie leczonych innymi terapiami. Mediana okresu obserwacji wynosiła 13 miesięcy, a połowa pacjentów stosowała początkową dawkę ruksolitynibu wynoszącą 10 mg/2x dobę.

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniano zgodnie z kryteriami NIH. Korzyść kliniczną (ang. *clinical benefit*; CB) zdefiniowano następująco: (1) bardzo korzystna — całkowita odpowiedź na leczenie niezależnie od zmniejszenia dawki prednizonu lub częściowa odpowiedź (PR) ze znaczną redukcją dziennej dawki (np. >50% redukcji) prednizonu; (2) korzystna — częściowa odpowiedź przy niewielkiej redukcji dobowej dawki prednizonu (np. <50% redukcja dawki) lub stabilizacja choroby przy istotnym zmniejszeniu dobowej dawki prednizonu; (3) niewielka korzyść — stabilizacja choroby przy niewielkiej redukcji dobowej dawki prednizonu; (4) brak korzyści — progresja lub brak zmiany/zwiększenie dawki prednizonu w porównaniu z początkową dawką prednizonu. Ogólny wynik odnośnie ocenianej korzyści klinicznej CB obejmował pacjentów z bardzo korzystną lub korzystną odpowiedzią.

Niepowodzenie leczenia (FFS) zdefiniowano jako: (1) zmianę leczenia z powodu braku odpowiedzi/korzyści lub nietolerancji, (2) zgon z innych przyczyn niż nawrót choroby i (3) nawrót choroby podstawowej.

W przypadku analizy podgrupy osób ze sklerotyczną GvHD oceniono zmiany w wyniku fotograficznego zakresu ruchu (PROM) w porównaniu z wynikiem PROM mierzonym w każdym punkcie czasowym. Również odsetek pacjentów z wynikiem PROM ≥ 22 , który jest medianą wyniku PROM zmierzonego podczas leczenia ruksolitynibem, porównano seryjnie poprzez powtarzane pomiary przy użyciu ogólnego modelu liniowego.

Do analizy czynników prognostycznych przyjęto model proporcjonalnego ryzyka Coxa dla FFS i przeżycia całkowitego po 12 miesiącach, natomiast współczynnik ryzyka (HR) i 95% przedział ufności oszacowano dla istotnych czynników ryzyka.

Na początku leczenia ruksolitynibem większość pacjentów rozpoczynała leczenie od dawki 10 mg dwa razy na dobę ($n = 57$ [49,6%]) lub 5 mg dwa razy na dobę ($n = 55$ [47,8%]). Dawkę stopniowo zwiększano do 10 mg dwa razy na dobę lub więcej u 74 ze 108 pacjentów (68,5%) do 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Odsetek pacjentów otrzymujących ruksolitynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę lub większej wyniósł odpowiednio 53,5% i 67,8% po 6 i 12 miesiącach. Czas trwania leczenia ruksolitynibem u pacjentów, którzy skutecznie odstawili ruksolitynib z powodu dobrej odpowiedzi na leczenie, wynosił 14 miesięcy (zakres 6-45 miesięcy), natomiast u pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, przerwano leczenie ruksolitynibem po medianie 5 miesięcy (zakres 1-15 miesięcy).

Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 13 miesięcy (zakres 1-61 miesięcy) wśród osób, które przeżyły, wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił 48,6% (51/105), 54,9% (50/92) i 48,5% (32/66 pacjentów) po odpowiednio 3, 6 i 12 miesiącach. Kliniczną korzyść po leczeniu ruksolitynibem zaobserwowano u 58,7% (61/104), 64,8% (59/92) i 60,6% (40/66) pacjentów odpowiednio po 3, 6 i 12 miesiącach.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie [11].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana ruksolitynib
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), n/N (%)	3 miesiące	48,6% (51/105)
	6 miesięcy	54,9% (50/92)
	12 miesięcy	48,5% (32/66)

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana ruksolitynib
Wskaźnik korzyści klinicznej (CB), n/N (%)	3 miesiące	58,7% (61/104)
	6 miesięcy	64,8% (59/92)
	12 miesięcy	60,6% (40/66)

Analiza odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem w podgrupach:

- pacjenci z ciężką postacią przewlekłej GVHD osiągnęli nieco niższy, ale akceptowalny wskaźnik ogólnych odpowiedzi na leczenie wynoszący 37,5% (n = 21/56) w porównaniu z osobami z umiarkowaną/łagodną przewlekłą GVHD na poziomie 77,5% po 6 miesiącach (31/40; p < 0,001). Korzyść kliniczną odnotowano na poziomie 50,0% (n = 28/56) i 80,0% (n = 32/40) u pacjentów z ciężkim i umiarkowanym/łagodnym stopniem nasilenia przewlekłej GVHD po 6 miesiącach (p = 0,003);
- rozpatrując liczbę wcześniejszych linii leczenia, odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) i korzyścią kliniczną (CB) uzyskaną do momentu zakończenia 2 linii, był wyższy w porównaniu z tymi, którzy otrzymali trzy lub więcej linii leczenia. Jednak ci chorzy, którzy otrzymali więcej linii leczenia, nadal wykazywali dość dobrą odpowiedź (ORR po 6 miesiącach u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej 2 linie leczenia, 92,3% w porównaniu z 48,8% otrzymujących >3 linie; p = 0,005). Odpowiedź kliniczna CB po 6 miesiącach wynosiła 100% w subpopulacji pacjentów z 2 wcześniejszymi liniami leczenia w porównaniu z 57,3% z >3 wcześniejszymi liniami leczenia; p = 0,002);
- oceniono ORR i CB u pacjentów, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (tj. imatynibem lub ibrutynibem) w leczeniu przewlekłej GVHD. Odsetek ORR był nieco niższy, choć statystycznie nieistotny, natomiast wskaźnik korzyści klinicznej podobny po 6 miesiącach w porównaniu z osobami, które wcześniej nie stosowały innej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej: 40,0% w porównaniu z 57,9% w przypadku ORR po 6 miesiącach (p = 0,20; test dokładny Fishera) i 55,0% w porównaniu z 64,5 % w przypadku CB po 6 miesiącach (p= 0,45). Nie wykryto statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do parametru ORR w zależności od typu przewlekłej GvHD (zespół klasyczny kontra zespół nakładania się) (p= 0,520), niezależnie od tego, czy pacjent miał GvHD oporną na leczenie czy sterydozależną (p = 0,269), a także niezależnie od wyniku HCT-CI przed przeszczepem (wynik HCT-CI 0-2 w porównaniu z ≥3) (p= 1,0).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy u osób ze sklerotyczną GvHD, wynik PROM (fotograficzny zakres ruchu) oceniano jako część rutynowej praktyki klinicznej u 40 z 44 pacjentów. Średni wynik PROM poprawia się w czasie od 21,08±0,52 na początku leczenia ruksolitynibem (n = 40), do 21,69 ± 0,41 po 3 miesiącach (n = 39), 22,34 ± 0,39 po 6 miesiącach (n = 29) i 23,04 ± 0,39 po 12 miesiącach (n = 24). Odsetek pacjentów z wynikiem PROM ≥22 wzrósł z 37,5% w miesiącu 0. do

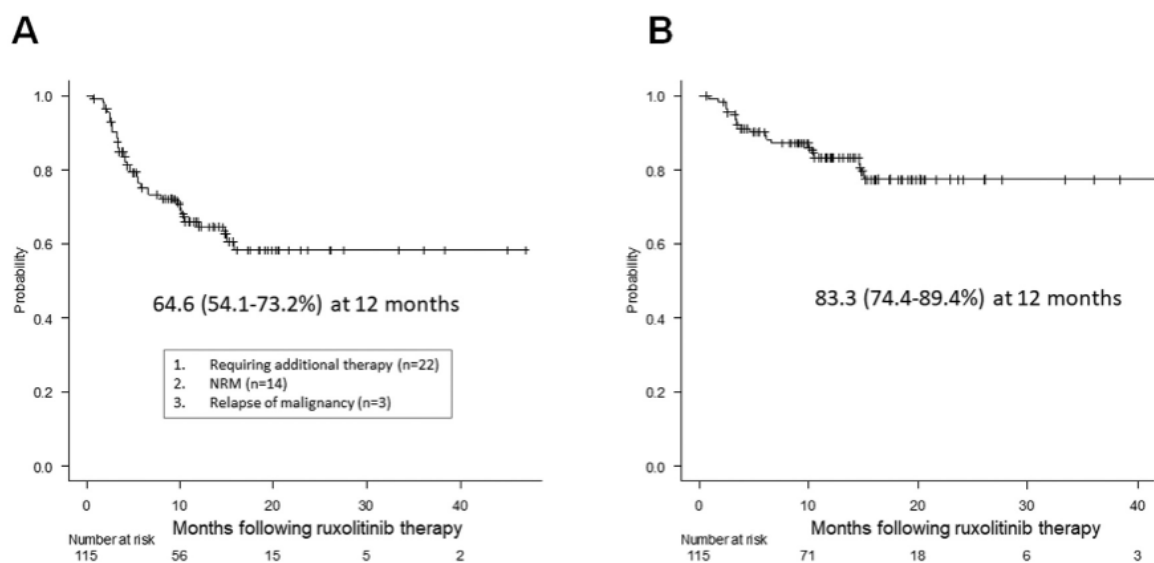
48,7%, 58,6%, i 70,8% odpowiednio w miesiącach 3, 6 i 12 ($p = 0,001$ przy powtarzanym pomiarze przy użyciu uogólnionego modelu liniowego (GLM)).

Dawka prednizonu była stopniowo zmniejszana podczas leczenia ruksolitynibem: średnie dawki dobowe prednizonu w miesiącach 0, 3, 6 i 12 wynosiły odpowiednio $0,42 \pm 0,036$, $0,22 \pm 0,019$, $0,15 \pm 0,018$ i $0,12 \pm 0,017$ mg/kg masy ciała/dobę. Powtarzane pomiary przy użyciu ogólnego modelu liniowego potwierdziły statystycznie istotne zmniejszenie dziennej dawki prednizonu ($p < 0,001$). Oprócz średniej dziennej dawki prednizonu, oceniano odsetek pacjentów otrzymujących określoną dzienną dawkę prednizonu. Odsetki pacjentów, którzy odstawili prednizon w miesiącach 0, 3, 6 i 12, wynosiły odpowiednio 8,7%, 15,9% i 24,1%. Przez 12 miesięcy, więcej niż połowa pacjentów (63,8%) mogła zmniejszyć dawki prednizonu poniżej 0,1 mg/kg/dobę; odsetek pacjentów otrzymujących prednizon w dawce poniżej 0,1 mg/kg/dobę wynosił: 14,83%, 33,6%, 47,6% i 63,8% odpowiednio w miesiącach 0, 3, 6 i 12.

Zaobserwowano łącznie 39 (33,4%) niepowodzeń terapii, w tym zmianę leczenia na inną z powodu oporności/nietolerancji ($n = 22$), zgony z przyczyn niezwiązanych z nawrotem ($n = 14$) i nawrót choroby podstawowej ($n = 3$). Wskaźnik braku niepowodzenia leczenia w czasie 12 miesięcy wyniósł 64,6% (54,1%-73,2%), podczas gdy mediana czasu do FFS nie została osiągnięta. Wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł 83,3% (74,4%-89,4%) po 12 miesiącach.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wskaźniki przeżycia i braku niepowodzenia terapii [11].

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa badana ruksolitynib
Wskaźnik braku niepowodzenia leczenia, %	12 miesięcy	64,6%
Wskaźnik przeżycia całkowitego, %	12 miesięcy	83,3%



Rysunek 2. Wskaźnik braku niepowodzenia terapii (A) i wskaźnik przeżycia całkowitego (B) po leczeniu ruksolitynibem w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że pacjenci z ciężką przewlekłą GvHD byli bardziej narażeni na niepowodzenie leczenia definiowane jako konieczność zmiany terapii, podczas gdy wyższa punktacja za choroby współistniejące (≥ 3) przed przeszczepem była związana z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia z powodu zwiększonego ryzyka zgonu z innych przyczyn niż nawrót choroby.

Tabela 9. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
White i wsp. 2023 [11]	<p>Badanie obserwacyjne (program charytatywnego dostępu prowadzony przez Novartis), retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (5 ośrodków), typu IVC.</p> <p><u>Badanie opublikowane</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci po alloHSCT, przyjmujący leczenie ruksolitynibem od 2016 r. do 2021 r.</p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis Canada.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci leczeni ruksolitynibem z powodu zdiagnozowania przewlekłej, sterydoopornej lub sterydozależnej GvHD, N=115.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Ruksolitynib rozpoczęto od 10-5 mg na dobę jako dawka początkowa (finalnie ponad połowa pacjentów stosowała ruksolitynib w dawce 10 mg 2x dobę).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 13 miesięcy.</p>	<p>Łącznie 77 pacjentów (67,0%) było nadal leczonych podczas ostatniej oceny, podczas gdy 12 (10,4%) zakończyło leczenie z dobrą odpowiedzią, a 39 (33,4%) przerwało leczenie z powodu niepowodzenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami NIH; - korzyść kliniczna (CB) - profil bezpieczeństwa; - całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR); - zmniejszenia dawki jednocześnie stosowanych steroidy; - zmiana wyniku PROM; - określenie czynników prognostycznych niepowodzenia leczenia; - przeżycie wolne od niepowodzeń (FFS) i przeżycie całkowite (OS). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy przebyli alloHSCT i przyjmowali leczenie ruksolitynibem po zdiagnozowaniu przewlekłej sterydoopornej lub sterydozależnej postaci GvHD.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>

Tabela 10. Ocena zidentyfikowanego badania jednoramiennego zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	White i wsp. 2023 [11]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK, ze względu na nasilenie choroby (1 punkt)

Oceniane kryterium	White i wsp. 2023 [11]
Ocena maksymalna	6 punktów

Tabela 11. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania White i wsp. 2023 [11].

Cecha		Ruksolitynib, N=115
Płeć, n (%)	Męska	69 (60%)
	Żeńska	46 (40%)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii, mediana (zakres) [lata]		57,5 (20-73)
Wiek ≥60 lat w momencie rozpoczęcia terapii, n (%)		47 (40,9%)
Choroba stanowiąca przyczynę przeszczepu komórek hematopoetycznych, n (%)	Ostra białaczka	58 (50,4%)
	Zespół mielodysplastyczny/ mieloproliferacyjny	29 (25,1%)
	Nowotwory złośliwe limfoidalne	26 (22,6%)
	Inne	2 (1,7%)
Punktacja za choroby współistniejące, n (%)	0-3	79 (68,6%)
	≥3	29/108 (26,9%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	84 (73,0%)
	≥2	23 (20,0%)
	Brak danych	7 (6%)
Terapia kondycjonująca, n (%)	Mieloablacyjna	55 (47,8%)
	O zredukowanej intensywności	60 (52,2%)
Dawca, n (%)	Dopasowany dawca spokrewniony	51 (44,3%)
	Inny	64 (55,7%)
Dopasowanie pod względem HLA, n (%)	Niedopasowane lub haploidentyczne	9 (7,8%)
	Dopasowanie 10/10	106 (92,2%)
	Deplecja limfocytów T	37 (32,2%)
Wcześniejsze objawy ostrej GvHD, n (%)		67 (58,3%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia przewlekłej GvHD, n (%)	2	18 (16,0%)
	3-4	57 (49,5%)
	5+	39
	Zakres:	2-9
Przyczyna niepowodzenia wcześniejszej linii leczenia, n (%)	Sterydooporność	79 (69,3%)
	Sterydozależność	35 (30,7%)
Nasilenie przewlekłej GvHD, n (%)	Łagodne	2 (1,7%)
	Umiarkowane (średnie)	44 (38,3%)
	Poważne (ciężkie)	69 (60,0%)

Cecha		Ruksolitynib, N=115
Liczba zajętych organów, n (%)	1	22 (19,1%)
	2-3	50 (43,4%)
	≥4	42 (36,5%)
Wyjściowa dzienna dawka prednizonu, średnia (SE) [mg/kg/dobę]		0,423 (0,035)
Wyjściowa dzienna dawka prednizonu ≥0,5 mg/kg/dobę, n (%)		24 (21%)
Wyjściowa dzienna dawka ruksolitynibu, średnia (SE) [mg/dobę]		14,913 (0,478)
Wyjściowa dawka ruksolitynibu 10 mg/2x dobę, n (%)		57 (50%)
Wyjściowa dawka ruksolitynibu <10 mg/2x dobę, n (%)		58 (50%)

Ograniczenia badania White i wsp. 2023 [11]

- badanie jednoramienne, retrospektywne;
- połowa pacjentów stosowała wyjściowo dawkę ruksolitynibu niższą od zalecanej, ale w czasie trwania badania większość osób stosowała docelowo rekomendowaną dawkę wnioskowanej interwencji.

d) Referencje zawierające porównanie ruksolitynibu z BAT (jedynie częściowo spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej)

Novitzky-Basso i wsp. 2021 [12]

Referencja ta została wykluczona z pierwotnej wersji Analizy klinicznej [nr ref 82], ponieważ nie podano w niej informacji na temat dawkowania ruksolitynibu. Niemniej jednak na wniosek Agencji poniżej opisane zostały wyniki z ww. opracowania.

W niniejszym badaniu porównano wyniki leczenia przy użyciu analizy dopasowania wskaźnika skłonności (PSM, ang. *propensity-score matching*) między pacjentami leczonymi ruksolitynibem („grupa ruksolitynibu”, N=115) z badania kanadyjskiego [nie podano referencji do badania, ale istnieje prawdopodobieństwo, że mógł to być abstrakt White i wsp. 2021] a historyczną kohortą pacjentów z przewlekłą GvHD leczonych BAT w ramach terapii drugiej lub dalszej linii, w latach 2005-2013 („grupa BAT”, N=311). W porównaniu uwzględniono następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS), przeżycie całkowite (OS) oraz redukcję dawki jednocześnie stosowanych sterydów; z uwagi na ograniczone dane z zakresu odpowiedzi na leczenie odstąpiono od analizy tego parametru.

W ramach BAT pacjenci stosowali: mykofenolan mofetylu (43%), prednizon (29%), prednizon/cyklosporynę (12%), fotoferezę pozaustrojową (6%), rytuksymab (3%) i inne (7%). Charakterystyka pacjentów i przebiegu choroby między grupą leczoną ruksolitynibem a BAT nie była dobrze zrównoważona, zgodnie z oczekiwaniami:

- w grupie leczonej ruksolitynibem większy odsetek pacjentów miał ciężką GVHD (59,1% vs. 20,3% w BAT; $p < 0,0001$);
- w grupie leczonej ruksolitynibem większy odsetek pacjentów był leczony 4. lub dalsza linia terapii (84,3% w vs. 17,0% w BAT; $p < 0,0001$).

Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia i przeżycie całkowite obliczono od dnia rozpoczęcia terapii ruksolitynibem lub BAT, natomiast dzienne dawki prednizonu w miesiącach 0, 3 i 6 podzielono przez masę ciała (kg). Zastosowano analizę PSM w celu dostosowania czynników ryzyka, które były niezrównoważone między dwiema grupami, w tym ciężkości GvHD na początku terapii (łagodne/umiarkowane vs ciężkie), wyniku HCT-CI (0-2 vs 3 lub więcej) oraz linii leczenia (2. vs 3. vs 4. linia lub lasza). W sumie dane dotyczące 100 pacjentów (tj. 50 par przypadku-kontroli) ostatecznie wyekstrahowano za pomocą procesu PSM w granicach 0,2 różnicy. Analiza PSM zrównoważyła czynniki ryzyka między 2 grupami pod względem nasilenia GvHD ($p=1,0$), wyniku HCT-CI ($p=1,0$) i linii leczenia ($p=1,0$). Wskaźnik FFS i OS po 12 miesiącach porównano za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Z uwagi na fakt, że w referencji porównywano dane pacjentów z innego opublikowanego badania względem historycznej grupy kontrolnej, a ponadto wyniki dostępne były jedynie w postaci abstraktu odstąpiono od oceny w skali NOS.

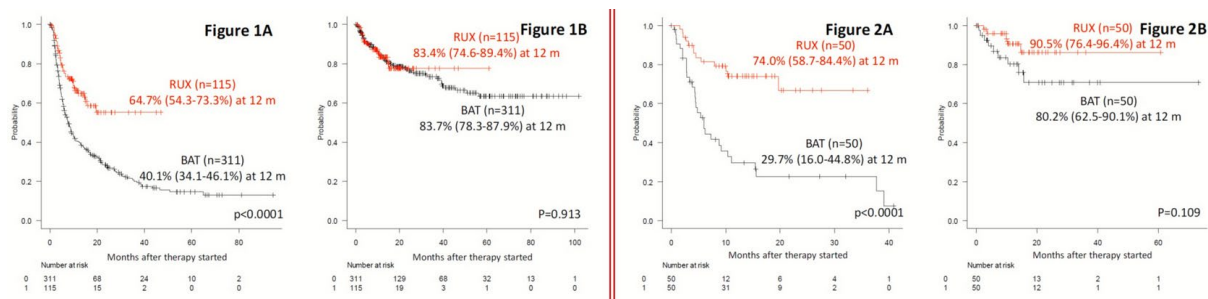
W całej populacji (n=426), przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 19 miesięcy, odnotowano 244 niepowodzenia leczenia (57,3%). Podczas gdy obie grupy wykazywały podobne wskaźniki niepowodzeń z powodu śmiertelności bez nawrotów choroby (NRM), w grupie leczonej ruksolitynibem odnotowano znacznie niższy wskaźnik niepowodzeń z powodu konieczności zmiany terapii. Niepowodzenie odnotowano u 40 pacjentów (33,4%) w grupie leczonej ruksolitynibem, w tym z powodu oporności wymagającej zmiany terapii (n=23; 20,0%), śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (n=14, 12,2%) i nawrotu choroby (n=3; 2,6%), natomiast niepowodzenie wystąpiło u 204 pacjentów (65,6%) w grupie leczonej BAT z powodu oporności wymagającej zmiany terapii (n=142; 45,7%), śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (n=36; 11,6%) i nawrotu choroby (n=26; 12,7%).

Tabela 12. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [12].

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna - BAT
Niepowodzenie terapii ogółem, n (%)	40 (33,4%)	204 (65,6%)
Niepowodzenie terapii z powodu oporności na leczenia, n (%)	23 (20,0%)	142 (45,7%)
Niepowodzenie terapii z powodu śmiertelności niezwiązanej z nawrotem choroby, n (%)	14 (12,2%)	36 (11,6%)
Niepowodzenie terapii z powodu nawrotu choroby, n (%)	3 (2,6%)	26 (12,7%)
Brak niepowodzenia terapii w 12 miesiącu, (%)	64,7%	40,1% p<0,0001 dla porównania z ruksolitynibem
Wskaźnik przeżycia całkowitego w 12 miesiącu, (%)	83,4%	83,7% P=0,913 dla porównania z ruksolitynibem
Brak niepowodzenia terapii w 12 miesiącu – populacja po dopasowaniu, (%)	74,0%	29,7% p<0,0001 dla porównania z ruksolitynibem
Wskaźnik przeżycia całkowitego w 12 miesiącu – populacja po dopasowaniu, (%)	90,5%	80,2% p=1,109 dla porównania z ruksolitynibem

Wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów ze przewlekłą GvHD wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem niepowodzenia terapii w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy; nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia po 12 miesiącach, przy czym widoczny był trend na korzyść ruksolitynibu.

Analiza wieloczynnikowa w kohorcie po dopasowaniu, potwierdziła przewagę ruksolitynibu nad BAT pod względem braku niepowodzenia terapii ($p < 0,001$, HR=0,267 [0,139-0,516]) wraz z wynikiem HCT-CI 0-2 vs ≥ 3 ($p = 0,037$, HR 0,490 [0,251- 0,959]), z tendencją do dłuższego przeżycia w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu z BAT ($p = 0,110$, HR=0,402 [0,131-1,228]).



Rysunek 3. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (1A i 2B) oraz przeżycie całkowite (1B i 2B) w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD stosujących ruksolitynib (RUX) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) – analiza bez dopasowania (1A i 1B) oraz analiza po dopasowaniu populacji (2A i 2B).

Dawka stosowanego jednocześnie prednizonu była stopniowo zmniejszana w czasie: średnie dawki prednizonu w miesiącach 0, 3 i 6 wyniosły 0,34, 0,16 i 0,02 mg/kg/dobę w grupie leczonej ruksolitynibem oraz 0,95, 0,24 i 0,15 mg/kg/dobę w miesiącach 0, 3 i 6 w grupie stosującej BAT.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – przerwanie jednoczesnego stosowania prednizonu [12].

Punkt końcowy	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna - BAT	Różnica między grupami
Pacjenci, którzy przegrali jednoczesne stosowanie prednizonu w 0 miesiącu, %	8,7%	0,7%	8,0%
Pacjenci, którzy przegrali jednoczesne stosowanie prednizonu w 3. miesiącu, %	15,9%	0%	15,9%
Pacjenci, którzy przegrali jednoczesne stosowanie prednizonu w 6. miesiącu, %	24,1%	2,0%	22,1%
Pacjenci, którzy stosowali dawkę prednizonu $\leq 0,1$ mg/kg/dobę w 0 miesiącu, %	14,8%	1,1%	13,7%
Pacjenci, którzy stosowali dawkę prednizonu $\leq 0,1$ mg/kg/dobę w 3. miesiącu, %	33,6%	14,3%	19,3%
Pacjenci, którzy stosowali dawkę prednizonu $\leq 0,1$ mg/kg/dobę w 6. miesiącu, %	47%	21,1%	25,9%

Liczbowo większy odsetek pacjentów z przewlekłą GvHD, stosujących ruksolitynib mógł przerwać jednoczesne stosowanie prednizonu, w porównaniu z grupą leczoną BAT.

Podsumowując, wyniki porównania z dopasowaniem populacji wskazują na wyższą skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD.

Ograniczenia analizy Novitzky-Basso i wsp. 2021 [12]: brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, analiza opisana jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, jedynie częściowe informacje dotyczące metodyki i charakterystyki wyjściowej pacjentów; w porównaniu uwzględniono dane z opublikowanego badania [brak referencji] oraz dane z historycznej grupy kontrolnej [brak danych na temat ośrodka i sposobu kwalifikacji pacjentów do grupy kontrolnej].

Suo i wsp. 2021 [13]

Referencja Suo i wsp. 2021 [13] została zidentyfikowana podczas aktualizacji przeszukania baz przez analityków Centrum HTA – z uwagi na brak danych dotyczących dawkowania ruksolitynibu nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy klinicznej, jednakże ze względu na uwagę Agencji dotyczącą zasadności opisanie opracowania Novitzky-Basso i wsp. 2021 [12], które cechowało się podobnymi ograniczeniami, podjęto decyzję o opisanie jego wyników poniżej.

Celem retrospektywnego, dwuramiennego badania była ocena skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z innymi terapiami stosowanymi w drugiej linii leczenia sterydoopornej ostrej GvHD. W badaniu, spośród 90 pacjentów 45 leczonych było ruksolitynibem a 45 innymi terapiami (BAT), w tym metotreksatem, basiliximabem, etanerceptem i mezenchymalnymi komórkami macierzystymi.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w dniu 28 terapii. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), skumulowane wskaźniki przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS), nawrót choroby, śmiertelność niezwiązaną z nawrotem choroby (NRM) i przewlekłą GvHD. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako 1) dodanie nowej terapii ogólnoustrojowej w celu leczenia ostrej GvHD, 2) zgon niespowodowany nawrotem choroby, 3) nawrót choroby, 4) progresję choroby hematologicznej. FFS i OS obliczono od dnia rozpoczęcia stosowania drugiej linii leczenia w przypadku ostrej GVHD.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie i przeżyciem [13]

Punkt końcowy	Grupa badana Ruksolitynib, N=45	Grupa kontrolna – BAT, N=45	Różnica pomiędzy grupami*
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), w 28 dniu terapii, n (%)	28 (62,2% [95% CI: 47,5; 77,0])	12 (26,7% [95% CI: 13,2; 40,1])	0,001
Całkowita odpowiedź na leczenie, w 28 dniu terapii, n (%)	21 (46,7%)	9 (20,0%)	0,07
Częściowa odpowiedź na leczenie, w 28 dniu terapii, n (%)	7 (15,6%)	3 (6,7%)	0,32

Punkt końcowy	Grupa badana Ruksolitynib, N=45	Grupa kontrolna – BAT, N=45	Różnica pomiędzy grupami*
Brak odpowiedzi na leczenie, n (%)	3 (6,7%)	3 (6,7%)	1,00
Mieszana odpowiedź na leczenie, n (%)	6 (13,3%)	4 (8,9%)	0,74
Progresja, n (%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	1,00
Zgon, n (%)	1 (2,2%)	8 (17,8%)	0,03
Inne (pacjenci z odpowiedzią na leczenie stosujący dodatkowe terapie), n (%)	5 (11,1%)	16 (35,6%)	0,01
Wskaźnik przeżycia całkowitego po 1 roku, %	64,4%	45,5%	0,0382
Skumulowany wskaźnik przeżycia bez niepowodzenia terapii po 1 roku, %	57,8%	26,6%	0,002
Skumulowany wskaźnik nawrotów po 1 roku, %	9,6%	20,0%	0,195
Skumulowany wskaźnik śmiertelności niespowodowanej nawrotem po 1 roku, %	24,4%	45,3%	0,023
Skumulowany wskaźnik przewlekłej GvHD po 1 roku, %	17,8%	33,3%	0,10
Skumulowany wskaźnik przewlekłej GvHD po 3 latach, %	26,8%	44,4%	0,04

*wartości podane w referencji.

Wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z ostrą GvHD wiąże się z istotnie statystycznie:

- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii; nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenia, ale widoczny był trend na korzyść ruksolitynibu
- wyższym wskaźnikiem przeżycia po 1 roku;
- wyższym skumulowanym wskaźnikiem przeżycia bez niepowodzenia terapii po 1 roku;
- niższym ryzykiem wystąpienia przewlekłej GvHD po 3 latach.

Istotnie mniej pacjentów zmarło podczas terapii ruksolitynibem w porównaniu z BAT.

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia przewlekłej GvHD po 1 roku.

Podsumowując, wyniki badania wskazują na wyższą skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z ostrą GvHD.

15. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Suo i wsp. 2021 [13]	<p>Badanie dwuramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe, typu IIID.</p> <p><u>Badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> brak danych.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> niska/średnia.</p>	<p>Pacjenci z ostrą GvHD, leczeniu w ramach II linii, N=90.</p> <p><u>Grupa badana:</u> Ruksolitynib [brak danych na temat dawkowania], N=45</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> BAT (terapię stosowane w leczeniu II linii, w tym: metotreksat, etanercept, basiliximab, mezenchymalne komórki macierzyste; brak danych na temat dawkowania), N=45.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana: 1,33 roku.</p>	Brak danych.	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie (ORR); - przeżycie wolne od niepowodzeń (FFS) i przeżycie całkowite (OS); - transformacja do przewlekłej GvHD. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy przebyli HSCT i u których rozwinęła się ostra GvHD, wcześniej leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>

Tabela 16. Charakterystyka populacji włączonej do badania Suo i wsp. 2021 [13].

Cecha		Ruksolitynib, N=90
Wiek, mediana (zakres) [lata]		34 (14-69)
Stopień nasilenia ostrej GvHD, n	II	25
	III	39
	IV	26
Zajęcie narządów, %	Skóra	54,4%
	Dolny odcinek układu pokarmowego	78,%
	Wątroba	20,2%

Tabela 17. Oceny wiarygodności badania kohortowego na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

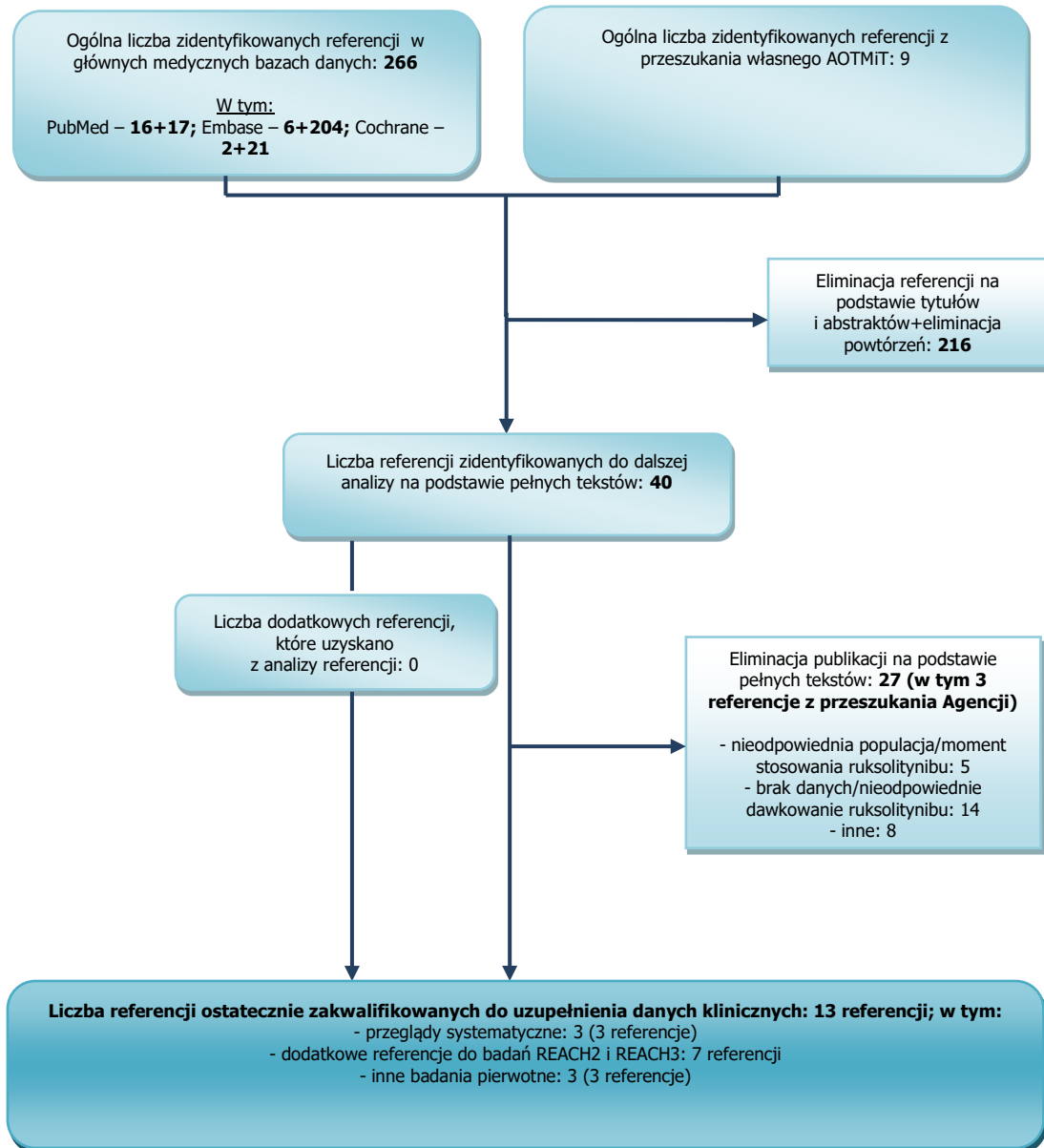
Pytanie		Suo i wsp. 2021 [13]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
	Wybór grupy (kohorty) kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy nieekspozycyjnej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	Brak danych
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	
Nie		*	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ----(podać najbardziej istotny czynnik)	* Stosowaną terapię II linii
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu	*
		Tak	*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Nie	
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
	Brak informacji	*	

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Ograniczenia badania Suo i wsp. 2021 [13]: brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, badanie opisane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, jedynie częściowe informacje dotyczące metodyki i charakterystyki wyjściowej pacjentów; spośród 4 terapii uwzględnionych w ramach BAR, jedynie 2 opcje stanowią komparatory zdefiniowane w Analizie klinicznej.

1. Diagram PRISMA obrazujący proces selekcji referencji podczas aktualizacji przeglądu medycznych baz danych oraz lista badań wykluczonych

Diagram PRISMA dotyczący aktualizacji przeszukania baz pod kątem opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych, w 3 głównych bazach oraz podczas przeszukania własnego Agencji



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Badanie pierwotne wykluczone:

Nieodpowiedni moment zastosowania ruksolitynibu – przed i po przeszczepie

[14] Ali H, Tsai NC, Synold T i wsp. Peritransplantation ruxolitinib administration is safe and effective in patients with

myelofibrosis: a pilot open-label study. *Blood Adv.* 2022 Mar 8;6(5):1444-1453.

<10 pacjentów stosowało ruksolitynib, w tym większość w I linii

[15] Saraceni F, Scortechini I, Mancini G i wsp. Escalating combinatory first-line treatment for severe acute GVHD after hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57 Supplement 1 (213-)

Brak danych na temat dawkowania ruksolitynibu

[16] Kirkham Z, Ethell M, Potter M i wsp. A single centre experience of ruxolitinib for treatment of steroid refractory chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57 Supplement 1 (215-).

[17] Zhang Z, Hefazi M, Peters S.G i wsp. Real World Use of Ruxolitinib in Pulmonary Chronic Graft-versus-Host Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022 205:1

[18] Biavasco F, Ihorst G, Wäsch R i wsp. Real-world data on ruxolitinib in steroid-refractory acute intestinal graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57 Supplement 1 (184-185).

[19] Reis CS, Duarte D, Brito I i wsp. REAL-WORLD RETROSPECTIVE ANALYSIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS AFTER RUXOLITINIB USE IN ACUTE AND CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (2403-2404).

[20] Muñiz Ó, Chedas TT, Vazquez AN i wsp. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RUXOLITINIB IN CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE (CGVHD). A SINGLE-INSTITUTION EXPERIENCE. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (3768-3769)

[21] Van Der Wagen L, Van Dorp S, Cassado MB i wsp. RUXOLITINIB USE IN A REAL WORLD ACUTE AND CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE COHORT IN THE NETHERLANDS: A RETROSPECTIVE STUDY. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (2423-2424)

Brak oceny odpowiednich punktów końcowych

[22] Franck B, Lemaitre F, Verdier M. i wsp. Therapeutic drug monitoring of ruxolitinib in graft versus host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A multicenter retrospective study. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2022 36 Supplement 1 (147-).

Ruksolitynib stosowany w nieodpowiedniej (pierwszej) linii leczenia

[23] Chen K, Zou B, Shao JB i wsp. RUXOLITINIB COMBINED WITH GLUCOCORTICOID IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF GRAFTVERSUS- HOST DISEASE IN CHILDREN: A SINGLE CENTER RETROSPECTIVE STUDY. *HemaSphere* 2022 6 Supplement 3 (2323-).

Nieodpowiednia linia leczenia, tylko protokół do badania w toku

[24] Dou L, Peng B, Li X i wsp. Ruxolitinib-corticosteroid as first-line therapy for newly diagnosed high-risk acute graft versus host disease: study protocol for a multicenter, randomized, phase II controlled trial. *Trials.* 2022 Jun 6;23(1):470.

Nieodpowiednia linia leczenia, nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu

[25] Yang J, Peng B, Wang L i wsp. Elevated REG3a predicts refractory aGVHD in patients who received steroids-ruxolitinib as first-line therapy. *Ann Hematol.* 2022 Mar;101(3):621-630.

Nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu

[26] Ji Y, Tang B, Zhu X i wsp. Clinical Outcomes of Ruxolitinib in the Salvage Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2019 134 Supplement 1 (5677-).

[27] Wang YM, Teusink-Cross A, Myers KC i wsp. Ruxolitinib for the Treatment of Chronic GVHD in Children and Young Adults. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021 27:3 Supplement (S257-S258).

[28] Zhao Y, Chen P, Dou L i wsp. Co-Administration with Voriconazole Doubles the Exposure of Ruxolitinib in Patients with Hematological Malignancies. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Mar 25;16:817-825.

W badaniu uczestniczyło tylko 10 pacjentów (w wieku od 1 roku do 34 lat; zatem co najmniej jeden pacjent nie spełniał założonych kryteriów dotyczących wyganego wieku dla wnioskowanej populacji), dawkowanie ruksolitynibu wynosiło 20 mg/dobę lub 0,3 mg/kg, zatem część pacjentów stosowała nieodpowiednie dawkowanie

[29] Ali M, Yousaf M, Iftikhar R i wsp. Ruxolitinib for Management of Graft Versus Host Disease: Real World Experience from a Developing Country. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021 27:3 Supplement (S274-).

W badaniu oceniano punkty końcowe odnoszące się do efektów terapii ruksolitynibem w leczeniu zarostowego zapalenia oskrzelików, spowodowanego GvHD, mediana dawki ruksolitynibu wynosiła 15 mg/dobę, przy czym brak informacji o dawce

początkowej czy sposobie dostosowywania dawki

[30] Kulagin EA, Volkova AG, Dotsenko A.A i wsp. Ruxolitinib for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2021 138:SUPPL 1 (3899-).

Nieodpowiednia dawka ruksolitynybu, w badaniu mediana wieku pacjentów wynosiła zaledwie 8 lat

[31] Raj R, Swaminathan VV, Meena S i wsp. Ruxolitinib as front-line therapy in graft versus host disease: Efficacy and safety in children. *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2021 6:4 (166-170).

<30% pacjentów stosowało rekomendowaną początkową dawkę ruksolitynybu; część pacjentów była w wieku <12 lat

[32] Arrieta Loitegui M, Fernández-Cuerva C, Agüí Callejas A i wsp. RUXOLITINIB FOR REFRACTORY GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN PAEDIATRIC PATIENTS. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2022 29:SUPPL 1 (A66-).

Ponad połowa pacjentów stosowała nieodpowiednią (za niską) dawkę początkową ruksolitynybu

[33] Kaurinovic M, Delli K, Jonk AME i wsp. Effect of ruxolitinib on the oral mucosa of patients with steroid-refractory chronic Graft-versus-Host disease and oral involvement. *Clin Oral Investig.* 2022 May;26(5):4209-4216.

[34] Mandaci Şanlı N, Karakuş E, Keklik M, Unal A. Long-term follow-up of ruxolitinib for therapy in corticosteroid refractory chronic graft-versus-host disease: A single center-experience. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57 Supplement 1 (205-).

W badaniu uwzględniono <10 pacjentów

[35] Zhang X, Zhao X, Zhang S i wsp. Ruxolitinib as an effective and steroid-sparing first-line treatment in newly-diagnosed bos patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2022 57 Supplement 1 (190-191).

Ruksolitynyb stosowany wraz z fotoferezą względem samej fotoferezy, brak danych na temat dawkowania ruksolitynybu

[36] Sebghati ZJ, Abdelhakim H, Singh AK, L i wsp. Outcomes of Extracorporeal Photopheresis (ECP) in Treatment of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease (aGvHD). *Transplantation and cellular therapy*, 2021, 27(3), S297-S298.

Opracowania wtórne wykluczone:

W opracowaniu nie zidentyfikowano żadnych badań RCT spełniających kryteria włączenie do przeglądu

[37] Buder K, Zirngibl M, Bapistella S i wsp. Extracorporeal photopheresis versus alternative treatment for chronic graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. 2022 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009898.pub4>

Referencje zidentyfikowane przez Agencję i wykluczone z analizy:

Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej [w pierwotnej wersji AKL zostało wykluczone, nr ref. [122] – porównanie ruksolitynybu z nieodpowiednim komparatorem - przeszczepem komórek macierzystych, hodowanych ex-vivo; przeprowadzono symulowane porównanie obu opcji (simulated treatment comparison (STC)

[38] Tremblay G., et al.: Comparative Effectiveness of Remestemcel-L-rknd versus Ruxolitinib in Pediatric Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease using Simulated Treatment Comparisons; *Journal of health economics and outcomes research*; 2021; Volume 8, Issue 1, pp. 10-17; doi: 10.36469/jheor.2021.19008;

Abstrakt do powyższej referencji, niespełniający kryteriów włączenia do analizy klinicznej tj. uwzględniający porównanie ruksolitynybu (stosowanego w dawkowaniu częściowo niezgodnym z zalecanym) z nieodpowiednim komparatorem; z uwagi na powyższe odstąpiono od opisu tej referencji

[39] Westley T., et al.: Simulated treatment comparison (STC) of human mesenchymal stromal cells (remestemcel-l, rem) and ruxolitinib (RUX) for steroid-refractory acute graft-versus-host disease (SR AGVHD) pediatric patients; *Blood* 2019; Volume 134, Issue 0, pp;

Badanie RIG – badanie przedwcześnie zakończone z uwagi na trudności w rekrutacji pacjentów do ramienia kontrolnego (BAT), brak wyników badania w zidentyfikowanych referencjach – jedynie opis metodyki; w pierwotnej wersji analizy klinicznej referencja ta znajdowała się na liście pozycji wykluczonych [ref. 123 i 124]; z uwagi na powyższe odstąpiono od opisu tej referencji

[40] von Bubnoff N., et al.: Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628). *BMC Cancer* 2018 Nov 19;18(1):1132; doi: 10.1186/s12885-018-5045-7