

Ruksolitynib (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Tel: +48 22 375 48 88
Fax: +48 22 375 47 00
<https://www.novartis.pl>

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
2 Cel analizy	14
3 Metodyka.....	15
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	15
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	15
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	17
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	17
3.5 Metody syntezy danych	18
3.6 Metody porównania pośredniego	19
3.6.1 Kryteria kwalifikacji badań i przyjęte założenia	20
4 Wyniki przeglądu badań dotyczących ruksolitynibu i interferonu alfa w PV	22
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	22
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	33
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	39
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	39
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	43
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	46
4.2.1.4 Opis populacji	48
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	51
4.3 Heterogeniczność badań	54
4.4 Wyniki faz randomizowanych badań RESPONSE.....	56
4.4.1 Analiza skuteczności.....	56
4.4.1.1 Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony	56
4.4.1.2 Całkowita remisja hematologiczna	60
4.4.1.3 Zmiana kwalifikacji do flebotomii w czasie	61
4.4.1.4 Punkty końcowe raportowane przez pacjentów	63
4.4.1.4.1 Nasilenie objawów związanych z chorobą (MPN-SAF TSS)	63
4.4.1.4.2 Nasilenie świądu (PSIS)	65
4.4.1.4.3 Ogólne odczucie zmiany (PGIC)	67
4.4.1.4.4 Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)	71
4.4.1.4.5 Pogorszenie wydajności pracy i aktywności życiowej (WPAI)	74
4.4.1.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie	75
4.4.1.6 Zmiana średniej wartości hematokrytu.....	78
4.4.1.7 Zmiana średniej liczby płytek krwi	78

4.4.1.8	Zmiana średniej liczby leukocytów	79
4.4.1.9	Obciążenie allelem V617F genu <i>JAK2</i>	80
4.4.1.10	Pacjenci leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej	81
4.4.2	Analiza bezpieczeństwa.....	84
4.4.2.1	Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	84
4.4.2.2	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	91
4.4.2.3	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	101
4.4.2.4	Zdarzenia niepożądane.....	103
4.4.2.5	Zgony	106
4.4.2.6	Pacjenci leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej	106
4.5	Wyniki obserwacji długoterminowych z badań RESPONSE	108
4.5.1	Analiza skuteczności.....	109
4.5.1.1	Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony	109
4.5.1.2	Całkowita remisja hematologiczna	112
4.5.1.3	Zmiana kwalifikacji do flebotomii	113
4.5.1.4	Punkty końcowe raportowane przez pacjentów	114
4.5.1.4.1	Nasilenie objawów związanych z chorobą (MPN-SAF TSS)	114
4.5.1.4.2	Nasilenie świądu (PSIS)	115
4.5.1.4.3	Ogólne odczucie zmiany (PGIC)	116
4.5.1.4.4	Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)	117
4.5.1.4.5	Pogorszenie wydajności pracy i aktywności życiowej (WPAI)	118
4.5.1.5	Przeżycie całkowite	119
4.5.1.6	Ogólna odpowiedź kliniczno-hematologiczna	120
4.5.1.7	Zmiana średniej wartości hematokrytu	120
4.5.1.8	Zmiana średniej liczby płytek krwi	121
4.5.1.9	Zmiana średniej liczby leukocytów.....	121
4.5.1.10	Obciążenie allelem V617F genu <i>JAK2</i>	122
4.5.1.11	Pacjenci leczeni ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem	124
4.5.2	Analiza bezpieczeństwa.....	126
4.5.2.1	Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	126
4.5.2.2	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane	127
4.5.2.3	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	130
4.5.2.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane	132
4.5.2.5	Zdarzenia niepożądane.....	133
4.5.2.6	Zgony	134
4.5.2.7	Pacjenci leczeni ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem	135
5	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	137
6	Ograniczenia	139

7	Dyskusja	142
7.1	Dostępne dane i zastosowane metody	142
7.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	144
7.2.1	Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii	144
7.2.2	Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu do interferonu	146
7.2.3	Bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii	148
7.2.4	Bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu do interferonu	149
7.3	Wyniki innych analiz	152
7.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne	152
7.3.1.1	Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu	152
7.3.1.2	Inne	153
8	Wnioski	154
9	Aneks	155
9.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych RUX w PV	155
9.2	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych IFN w PV	157
9.3	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych BAT w PV	160
9.4	Skala AMSTAR	162
9.4.1	Formularz AMSTAR.....	162
9.4.2	Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR	164
9.5	Kryteria Cook’a	165
9.6	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	166
9.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych RUX w PV	167
9.8	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych RUX w PV	167
9.9	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych RUX w PV	168
9.10	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych RUX w PV	169
9.11	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych IFN w PV	173
9.12	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych IFN w PV	173
9.13	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych IFN w PV	173
9.14	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych IFN w PV	174
9.15	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych BAT w PV	177
9.16	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych BAT w PV	178
9.17	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych BAT w PV	179
9.18	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	181
9.19	Wyniki metaanaliz.....	191
9.20	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	192
	Spis rycin	194
	Spis tabel	199
	Bibliografia	204

Wykaz skrótów i akronimów

AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BAT	Najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
BCR-ABL	Gen fuzyjny
bd	Brak danych
bid	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CHR	Całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete hematological response</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMR	Całkowita odpowiedź molekularna (ang. <i>complete molecular response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
ET	Nadpłytkowość samoistna (ang. <i>essential thrombocythemia</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Ht	Hematokryt (ang. <i>hematocrit</i>)
HTA	Raport oceny technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HU	Hydroksymocznik (ang. <i>hydroxyurea</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN	Interferon
IFN-α	Interferon alfa
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
IR	Iloraz częstości zdarzeń (ang. <i>incidence rate</i>)
IR _{ratio}	Wskaźnik częstości zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
JAK	Kinazy janusowe (ang. <i>Janus Kinases</i>)
JAK1	Kinaza janusowa 1 (ang. <i>Janus Kinase 1</i>)
JAK2	Kinaza janusowa 2 (ang. <i>Janus Kinase 2</i>)

JAK-STAT	Ścieżka sygnałowa JAK-STAT (ang. <i>Janus kinase-signal transducer and activator of transcription</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MPN	Nowotwory mieloproliferacyjne (ang. <i>myeloproliferative neoplasms</i>)
MPN-SAF TSS	Kwestionariusz oceny objawów MPN (ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i>)
MR	Odpowiedź molekularna (ang. <i>molecular response</i>)
n.d.	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
peg-IFN	Pegylowany interferon (ang. <i>pegylated interferon</i>)
pERC	<i>pCODR Expert Review Committee</i>
PGIC	Kwestionariusz ogólnego odczucia zmiany (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>)
PHR	Częściowa odpowiedź hematologiczna (ang. <i>partial hematological response</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PLT	Płytki krwi (ang. <i>platelets</i>)
PMR	Częściowa odpowiedź molekularna (ang. <i>partial molecular response</i>)
PRO	Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PSIS	Kwestionariusz oceny nasilenia świądu (ang. <i>Pruritus Symptom Impact Scale</i>)
PV	Czerwieńca prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RBBP6	Gen kodujący białko (ang. <i>retinoblastoma binding protein 6</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RUX	Ruksolitynib
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TERT	Gen odwrotnej transkryptazy telomerazy (ang. <i>telomerase reverse transcriptase</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WPAI	Kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Czerwieńca prawdziwa (ang. *polycythemia vera*, PV) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1* (-) - heterogennej grupy chorób cechujących się ekspansją klonalną nieprawidłowej hematopoetycznej komórki macierzystej. PV charakteryzuje się istotnym zwiększeniem liczby erytrocytów, któremu może towarzyszyć nadmierne wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. **Za bezpośrednią przyczynę choroby uważa się występowanie mutacji somatycznych genu kinazy tyrozynowej *JAK2***. U około 96% pacjentów, mutacje dotyczą egzonu 14 (mutacja V617F), u 3% - egzonu 12. Istnieje również predyspozycja genetyczna - u rodzin pacjentów chorujących na PV, zachorowalność jest około 5 razy wyższa.

Leczenie chorych na czerwienicę prawdziwą ma na celu zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, obniżenie ryzyka związanego z krwawieniami, a także redukcję ogólnych objawów towarzyszących chorobie, zmniejszenie ryzyka transformacji do włóknienia szpiku lub ostrej białaczki szpikowej oraz kontrolę hematokrytu.

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz janusowych *JAK1* i *JAK2*. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową *JAK-STAT* oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka *JAK2V61*.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz zdefiniowanych komparatorów (najlepszej dostępnej terapii, interferon- α) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Metodologię badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR.

Do dnia 06.07.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej **dwa randomizowane badania kliniczne (RESPONSE, RESPONSE-2) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (ang. *best available therapy*, BAT) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.**

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria - badań, w których interferon- α (INF- α) stanowi samodzielny komparator. W kolejnym etapie przeprowadzono wyszukiwanie badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera ruksolitynibu z INF- α przez wspólny komparator - BAT. Ze względu na brak danych porównanie pośrednie ruksolitynibu z interferonem nie zostało przeprowadzone. Do analizy klinicznej włączono publikację Kiladjian 2018, przedstawiającą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia interferonem w ramach najlepszej dostępnej terapii w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2. Dzięki temu możliwe było

przeprowadzenie bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu wyłącznie z interferonem.

Do obu badań włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których potwierdzono diagnozę czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, oporność lub nietolerancję na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami *European LeukemiaNet* oraz stan sprawności 0 - 2 wg ECOG. Do badania RESPONSE kwalifikowani byli pacjenci z powiększeniem śledziony (wyczuwalnym palpacyjnie lub nie) i objętością śledziony ≥ 450 cm³ (mierzoną za pomocą MRI lub CT). Do badania RESPONSE-2 włączano pacjentów bez powiększonej śledziony.

W badaniach RESPONSE (N=222) i RESPONSE-2 (N=149) porównano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. W obu badaniach pacjenci przyjmowali najlepszą dostępną terapię wybraną przez badacza. W ramach BAT pacjenci byli leczeni: hydroksymocznikiem, interferonem/pegylowanym interferonem, anagrelidem, lekami immunomodulującymi, pipobromanem, lenalidomidem. **W randomizowanych fazach badań RESPONSE i RESPONSE-2 odsetek chorych otrzymujących interferon w ramach BAT wyniósł odpowiednio 12% (13/112) i 17% (13/75).** W badaniu RESPONSE, chorzy rozpoczęli leczenie ruksolitynibem w dawce początkowej 10 mg dwa razy dziennie, z możliwością indywidualnego dostosowania dawki w zakresie od 5 mg podawanych raz na dobę do 25 mg stosowanych dwa razy dziennie, w oparciu o bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. W badaniu RESPONSE-2, chorzy rozpoczęli leczenie ruksolitynibem w dawce początkowej 10 mg podawanych dwa razy na dobę, z możliwością dostosowania dawki w oparciu o parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, do maksymalnej dawki 25 mg podawanej dwa razy dziennie. Czas obserwacji wynosił od 28 tygodni (RESPONSE-2) do 32 tygodni (RESPONSE). W badaniu RESPONSE, zmiana leczenia na ruksolitynib była dopuszczalna jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub po upływie 32 tygodni ze względu na występujące objawy progresji choroby (tj. kwalifikacja do flebotomii lub progresja splenomegalii lub oba). W badaniu RESPONSE-2, wszyscy pacjenci zrandomizowani do ramienia BAT mogli przejść na leczenie ruksolitynibem, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub leczenie okazało się nieskuteczne.

W badaniu RESPONSE pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy: wystąpienie jednocześnie kontroli hematokrytu oraz zmniejszenia objętości śledziony o 35% lub więcej w 32 tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: ocena odsetka pacjentów, u których w 32. tyg. wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy, i który otrzymywał się do 48 tyg.; całkowita remisja hematologiczną w 32. tygodniu leczenia. W badaniu RESPONSE określono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi była ocena odsetka pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali wartość $WBC \leq 15 \times 10^9/l$, $PLT \leq 600 \times 10^9/l$, a zmiana w wyniku osiąganym w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 oraz inne eksploracyjne punkty końcowe. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania RESPONSE-2 była ocena odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu trwania leczenia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 opracowań - 5 (Cingam 2019, Luo 2021, Lussana 2018, Masciulli 2020, pCODR 2016) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz 2 (Gu 2021, Bewersdorf 2021) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem. Pięć z odnalezionych opracowań wtórnych stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą (Luo 2021, Lussana 2018, Masciulli 2020, Gu 2021, Bewersdorf 2021), a dwa pozostałe zawierały jakościową syntezę wyników (Cingam 2019, pCODR 2016).

Odnalezione opracowania wtórne dotyczyły ryzyka wystąpienia infekcji związanych ze stosowaniem ruksolitynibu u pacjentów z MPN (Luo 2021), skuteczności ruksolitynibu w zakresie zmniejszenia częstotliwości występowania zakrzepicy (Masciulli 2020), porównania częstotliwości występowania zakażeń podczas fazy aktywnego leczenia i obserwacji u pacjentów leczonych i nieleczonych ruksolitynibem, a także oceny rodzaju i stopnia ciężkości powikłań związanych z infekcjami (Lussana 2018),

wplywu ruksolitynibu na wyniki leczenia z perspektywy pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) i jakości życia w czerwienicy prawdziwej (Cingam 2019) oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu ze standardową terapią (pCODR 2016). Opracowania Gu 2021 i Bewersdorf 2021 dotyczyły oceny wyników klinicznych (w tym odpowiedzi hematologicznej i molekularnej) po terapii interferonem u pacjentów z PV i ET (Gu 2021) oraz oceny profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu ET i PV, a także lepszego zdefiniowania roli tych leków w leczeniu wymienionych chorób (Bewersdorf 2021). Sześć z zakwalifikowanych badań wtórnych charakteryzowało się umiarkowaną jakością i otrzymało 8 pkt. (Gu 2021), 7 pkt. (Luo 2021), po 6 pkt. (Lussana 2018, pCODR 2016) oraz po 5 pkt. (Bewersdorf 2021, Masciulli 2020) w skali AMSTAR. Jedno badanie wtórne charakteryzowało się niską jakością i otrzymało 3 punkty w skali AMSTAR (Cingam 2019).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii

W trakcie trwania randomizowanych faz badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy) w 32. tygodniu terapii (RR=25,45; 95%CI: 3,51; 184,62; p=0,001; 1 RCT), jak i jego utrzymanie w 48 tygodniu trwania badania (RR=21,38; 95%CI: 2,93; 156,23; p=0,003; 1 RCT);
- kontroli hematokrytu (RR=3,28; 95%CI: 2,38; 4,52; p < 0,00001; 2 RCT);
- kontroli hematokrytu w podgrupie pacjentów, u których odnotowano nieprawidłową odpowiedź na wcześniejsze leczenie hydroksymocznikiem (RR=3,20; 95%CI: 1,34; 7,62; p=0,009; 1 RCT), jak i w podgrupie chorych, u których wystąpiły niedopuszczalne zdarzenie niepożądane związane z wcześniejszą terapią hydroksymocznikiem (RR=3,41; 95%CI: 1,84; 6,33; p=0,000; 1 RCT);
- całkowitej remisji hematologicznej (RR=3,36; 95%CI: 1,87; 6,04; p < 0,0001; 2 RCT);
- liczby flebotomii równej 0 (braku konieczności flebotomii) (RR=2,09; 95%CI: 1,72; 2,54; p < 0,00001; 2 RCT);
- zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$ we wszystkich domenach kwestionariusz MPN-SAF (RR=9,85; 95%CI: 3,68; 26,35; p=0,000; 1 RCT) w 32. tyg. leczenia;
- zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ dla każdego z trzech klastrów objawów związanych z cytokinami: (RR=5,65; 95%CI: 2,98; 10,70; p=0,000; 1 RCT), nadlepkością (RR=2,93; 95%CI: 1,52; 5,64; p=0,001; 1 RCT) oraz splenomegaliią (RR=3,66; 95%CI: 2,11; 6,35; p=0,000; 1 RCT);
- zmniejszenia nasilenia świądu, mierzonego kwestionariuszem PSIS (RR=4,55; 95%CI: 1,57; 13,19; p=0,005; 1 RCT);
- bardzo dużej poprawy (RR=12,32; 95%CI: 4,82; 31,49; p < 0,00001) oraz dużej poprawy (RR=4,72; 95%CI: 2,75; 8,10; p < 0,00001; 1 RCT) ogólnego odczucia zmiany, mierzonej kwestionariuszem PGIC;
- braku problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L w 28. tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2 (domena dotycząca bólu i odczuwanego dyskomfortu: RR=4,39; 95%CI: 2,29; 8,41; p=0,000, domena samoopieki: RR=2,53; 95%CI: 1,74; 3,69; p=0,000).

Ponadto leczenie ruksolitynibem wiązało się z poprawą jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (RESPONSE) oraz poprawą wydajności pracy i aktywności życiowej, mierzonej kwestionariuszem WPAI (RESPONSE-2) w porównaniu z poziomem wyjściowym.

W trakcie trwania przedłużonych faz badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- kontroli hematokrytu w 80. tygodniu leczenia (RR=17,74; 95%CI: 4,43; 71,09; p=0,000; 1 RCT);
- całkowitej remisji hematologicznej w 80. tygodniu leczenia (RR=9,12; 95%CI: 2,19; 37,93; p=0,002; 1 RCT).

W badaniu RESPONSE prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie (tj. kontroli Ht i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) trwającej ≥ 80 tyg. oraz do 224 tyg. wyniosło odpowiednio 92% i 74% (95%CI: 51; 88). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji badania. Spośród pacjentów leczonych ruksolitynibem od początku badania 89,8% (88/98) nie wymagało wykonania flebotomii pomiędzy 32, a 80 tygodniem leczenia. Podobnie, w 256 tyg. leczenia 83% pacjentów pozostających na leczeniu ruksolitynibem nie wymagało flebotomii, a tylko 6,4% chorych wymagało ich trzech lub więcej. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem 87,3% chorych nie wymagało flebotomii, a 7,6% pacjentów wymagało trzech lub więcej w 256 tygodniu terapii. W badaniu RESPONSE-2, podczas 5-letniego okresu obserwacji, 51 (69%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 27 (36%) z 75 pacjentów w grupie najlepszej dostępnej terapii nie wymagało flebotomii. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach leczenia wyniosło 91,9% w grupie ruksolitynibu i 91,0% w grupie najlepszej dostępnej terapii (RESPONSE). W 260 tyg. w badaniu RESPONSE-2, przeżycie całkowite wynosiło 96% w grupie ruksolitynibu i 91% w grupie najlepszej dostępnej terapii (RESPONSE-2).

Prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej do 224 tyg. wyniosło 55% (95%CI: 32%; 73%). W 260 tyg., 9 (12,2%) z 74 pacjentów w gr. RUX osiągnęło całkowitą remisję hematologiczną (RESPONSE-2).

Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu do interferonu

W publikacji Kiladjian 2018 dostępne były dane dotyczące skuteczności leczenia ruksolitynibu w porównaniu z interferonem, którym pacjenci byli leczeni w ramach ramion BAT w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2. W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 wykazano, że **stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z interferonem wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia kontroli hematokrytu** (RR=3,19; 95%CI: 1,44; 7,06; p=0,004; 2 RCT).

Leczenie ruksolitynibem wiązało się z tendencją do wystąpienia $\geq 35\%$ -owego zmniejszenia objętości śledziony (RR=11,23; 95%CI: 0,73; 172,36; p=0,083; RD=0,40; 95%CI: 0,27; 0,53; p=0,000), lecz badana grupa była zbyt mała, aby osiągnąć istotność statystyczną. W badaniu RESPONSE, **żaden pacjent zrandomizowany do grupy najlepszej dostępnej terapii, w ramach której przyjmował interferon, nie osiągnął złożonego punktu końcowego ani jego składowej** ($\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony) w porównaniu do odpowiednio 22,7% i 40,0% pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu. **Większy odsetek pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu osiągnął całkowitą remisję hematologiczną** w porównaniu do pacjentów przyjmujących interferon w ramach najlepszej dostępnej terapii (RESPONSE - 23,6% vs 15,4%, RESPONSE-2 - 24,3% vs 15,4%), jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Po zakończeniu faz randomizowanych, aż do 80. tygodnia trwania badań RESPONSE zaobserwowano, że większość pacjentów, którzy przeszli z leczenia interferonem na ruksolitynib, nie została poddana zabiegom flebotomii - 61,5% pacjentów w badaniu RESPONSE i 100% w badaniu RESPONSE-2. Jedną flebotomię wykonano u 30,8% pacjentów, a więcej niż 3 upusty krwi u 7,7% pacjentów włączonych do badania RESPONSE. Po przejściu z interferonu na leczenie ruksolitynibem w badaniu RESPONSE zaobserwowano stopniową tendencję do poprawy liczby białych krwinek i płytek krwi.

Bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii

W trakcie trwania randomizowanych faz badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii wiązało się istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- świądu wszystkich stopni nasilenia (RR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80; p=0,004; RD=-0,11; 95%CI: -0,19; -0,04; p=0,003; 2 RCT);
- zdarzeń zakrzepowych wszystkich stopni ciężkości (RR=0,22; 95%CI: 0,05; 1,03; p=0,05; RD=-0,04; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,03; 2 RCT).

Częstość wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni ciężkości oraz stopnia 3 lub 4 w grupie była istotnie mniejsza podczas leczenia ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (odpowiednio $IR_{ratio}=0,55$; 95%CI: 0,35; 0,88; p=0,01; 2 RCT; i $IR_{ratio}=0,62$; 95%CI: 0,43; 0,90; p=0,01; 2 RCT).

Terapia ruksolitynibem w porównaniu do BAT wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia duszności wszystkich stopni nasilenia w 32. tyg. leczenia (odpowiednio RR=5,55; 95%CI: 1,26; 24,46; p=0,024; 1 RCT).

W badaniu RESPONSE-2, w ciągu 28 tyg. od rozpoczęcia leczenia **nie odnotowano żadnego zgonu** wśród chorych leczonych ruksolitynibem. Zmarło dwóch pacjentów (3%) leczonych najlepszą dostępną terapią.

W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy leczeniem ruksolitynibem a BAT.

W trakcie przedłużonych faz badań RESPONSE i RESPONSE-2 najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem był wzrost masy ciała, ból stawów i świąd. W badaniu RESPONSE, po 48 tyg. obserwacji, w grupie RUX, jak i BAT, najczęściej raportowano pojawienie się bólu głowy, biegunki, świądu i zmęczenia wszystkich stopni ciężkości. W 256 tyg. obserwacji, w ramieniu RUX, najczęściej raportowano występowanie świądu, biegunki, wzrostu masy ciała oraz biegunki wszystkich stopni nasilenia. W badaniu RESPONSE, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, anemia była najczęstszym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących ruksolitynib, w tym u pacjentów, którzy przeszli z leczenia standardową terapią na ruksolitynib. W badaniu RESPONSE, częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapią w trakcie fazy randomizowanej. W badaniu RESPONSE-2, po upływie 80 tyg. leczenia, odnotowano 3 zgony w grupie pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią w porównaniu do pacjentów przyjmujących ruksolitynib, gdzie nie odnotowano zgonu. W badaniu RESPONSE po 256 tyg. terapii, dwóch pacjentów leczonych ruksolitynibem zmarło. W ramieniu najlepszej dostępnej terapii nie odnotowano żadnego zgonu.

Bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu do interferonu

Najczęściej raportowanym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym występującym u $\geq 20\%$ pacjentów, odnotowanym w obu włączonych do analizy badaniach był ból głowy wszystkich stopni ciężkości (RESPONSE - 45,6/100 osobo lat, RESPONSE-2 - 26,8/100 osobo lat) obserwowany podczas **leczenia interferonem w trakcie trwania faz randomizowanych**. Najczęściej raportowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w obu włączonych do analizy badaniach była leukocytoza (RESPONSE - 11,4/100 osobo lat, RESPONSE-2 - 26,8/100 osobo lat) obserwowana podczas leczenia interferonem w trakcie trwania faz randomizowanych. W badaniu RESPONSE, w trakcie leczenia interferonem podczas faz randomizowanych raportowano występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych występujących z dowolną częstotliwością. Wszystkie z odnotowanych zdarzeń niepożądanych - depresja, hiperglikemia, dna moczanowa, zaburzenia serca, łagodny przerost gruczołu krokowego i hematuria występowały z częstotliwością równą 11,4/100 osobo lat. W badaniu RESPONSE odnotowano również spadek wartości hemoglobiny (11,4/100 osobo lat).

Wśród najczęściej pojawiających się niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów **leczonych ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem**, wyróżnia się zakażenia (ogółem) wszystkich stopni ciężkości (29,2/100 osobo lat w badaniu RESPONSE i 27,0/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2). Wśród istotnych zdarzeń niepożądanych występujących w każdym z włączonych badań odnotowano wystąpienie nadciśnienia oraz zmian skórnych (13,5/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2 i 5,8/100 osobo lat w badaniu RESPONSE). Hematologiczne zdarzenia niepożądane

wszystkich stopni ciężkości występowały częściej u pacjentów włączonych do badania RESPONSE-2. Najczęściej raportowano pojawienie się anemii oraz trombocytozy (każde 27,0/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2 i 5,8/100 osobo lat w badaniu RESPONSE).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W zakwalifikowanych do opracowania przeglądach systematycznych wykazano, że istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na HU - wykazano statystycznie i klinicznie istotną korzyść ze stosowania ruksolitynibu w kontrolowaniu Ht i redukcji objętości śledziony. W porównaniu z najlepszą dostępną terapią, leczenie ruksolitynibem wiązało się z redukcją objawów związane z chorobą, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były rzadkie, możliwe do opanowania, a częstość ich występowania była podobna w obu leczonych grupach (pCODR 2016). Wykazano, że leczenie ruksolitynibem pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia HU wiąże się z redukcją występowania objawów związanych z chorobą oraz poprawą wydajności pracy oraz produktywności, a także ogólnym odczuciem zmiany i jakością życia w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (Cingam 2019). Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem raportowano niższy wskaźnik zapadalności na zakrzepicę, w porównaniu do chorych przyjmujących najlepszą dostępną terapię, jednak odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Masciulli 2020).

W opracowaniach dotyczących terapii interferonem odnotowano, że terapia interferonem powoduje ogólną poprawę parametrów hematologicznych, wielkości śledziony i objawów związanych z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Raportowano, że leczenie interferonem, oprócz odpowiedzi hematologicznej może również powodować remisję molekularną (Gu 2021). Bewersdorf i wsp. wskazuje, że IFN jest silną opcją terapeutyczną zarówno dla pacjentów nieleczonych, jak i opornych na leczenie hydroksymocznikiem, a skuteczność preparatów pegylowanych i niepegylowanych jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane pozostają głównym ograniczeniem terapii IFN, jednak raportowany wysoki wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie i trwała remisja molekularna sugerują, że IFN jest rozsądną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ET lub PV (Bewersdorf 2021).

Wnioski

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że **ruksolitynib, w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii**, wykazuje skuteczność w kontroli hematokrytu i zmniejszeniu objętości śledziony o $\geq 35\%$, całkowitej remisji hematologicznej, braku konieczności flebotomii, punktach końcowych raportowanych przez pacjentów, w tym $\geq 50\%$ redukcji nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą kwestionariusza MPN-SAF, redukcji nasilenia świądu, poprawie ogólnego odczucia zmiany, jakości życia oraz wydajności pracy i aktywności życiowej, zmniejszeniu średniej wartości hematokrytu oraz średniej liczby płytek krwi i leukocytów. **W porównaniu do interferonu, ruksolitynib** wykazuje istotnie większą skuteczność w kontroli hematokrytu, zmniejszeniu objętości śledziony oraz $\geq 50\%$ redukcji nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą kwestionariusza MPN-SAF.

Analiza danych z badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że **terapia ruksolitynibem, w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii** wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu, neutropenii, świądu i duszności wszystkich stopni ciężkości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wszystkich stopni ciężkości, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni ciężkości i stopnia 3 lub 4. **Terapia interferonem** związana jest z występowaniem niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ($\geq 20\%$), w tym występującego najczęściej bólu głowy, świądu, astenii i zakażeń, hematologicznych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$), w tym raportowanej najczęściej leukocytozy oraz istotnych zdarzeń niepożądanych o dowolnej częstości występowania - depresji, hiperglikemii, dny moczanowej, zaburzeń serca, łagodnego przerostu gruczołu krokowego i hematurii.

1 Analiza problemu decyzyjnego

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

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu stosowanego w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów <i>European LeukemiaNet</i> oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek > 60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.
Interwencja (I)	Ruksolitynib (Jakavi®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>, BAT) definiowana jako brak terapii lub dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów, IFN-α
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$, całkowita remisja hematologiczna, zmiana kwalifikacji do flebotomii, ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów, inne punkty końcowe raportowane w badaniach. <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, badania wtórne

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej:

- Medline (PubMed): do 06.07.2022,
- EMBASE (Embase.com): do 06.07.2022,
- Cochrane Library: do 06.07.2022.

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

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 9.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (█). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (█).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 9.5), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów <i>European LeukemiaNet</i> oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek > 60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Ruksolitynib (Jakavi®)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>, BAT) definiowana jako brak terapii lub dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub jej objawów, IFN-α 	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony o \geq 35%, całkowita remisja hematologiczna, zmiana kwalifikacji do flebotomii, ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów, inne punkty końcowe raportowane w badaniach 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, 	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez randomizacji oraz badania niekontrolowane, badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, analizy <i>post hoc</i>, artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, badania nieopublikowane, których wyniki dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji, doniesienia konferencyjne
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 9.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 9.6) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

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

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

Jeżeli dane dostępne były jedynie na wykresach, do odczytania wartości z wykresów wykorzystywano program WebPlotDigitizer, starając się zachować jak największą dokładność odczytu.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, *RR*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych. W przypadku, gdy w badaniach brakowało informacji o SD, a podane były wartości błędu standardowego (*SE*, ang. *standard error*), wartość SD obliczano na podstawie wzoru:

$$SD = SE\sqrt{N},$$

gdzie:

SE - błąd standardowy,

N – liczebność populacji.

Dane dotyczące częstości zdarzeń w przeliczeniu na osobę lata terapii przedstawiono w postaci częstości względnej, zwanej również wskaźnikiem częstości. Wskaźnik częstości zdarzeń (IR_{ratio} , ang. *incidence rate ratio*) stanowi iloraz częstości zdarzeń (IR , ang. *incidence rate*) w grupie interwencji i w grupie komparatora wg wzoru (Cochrane Handbook, rozdział 9.4.8):

$$Incidence\ Rate\ ratio = \frac{E_E/T_E}{E_C/T_C}$$

gdzie E_E - całkowita liczba zdarzeń w grupie interwencji, T_E - osoboleta w grupie interwencji, E_C - całkowita liczba zdarzeń w grupie komparatora, T_C - osoboleta w grupie komparatora.

Jeżeli dane dotyczące IR_{ratio} pochodziły z co najmniej dwóch badań, przeprowadzono metaanalizę wyników za pomocą programu Review Manager przy użyciu metody wariancji odwrotnej (ang. *generic inverse-variance*) zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration (rozdział 9.4.8). W tym celu dla danych wyjściowych szacowano wartość błędu standardowego dla logarytmu naturalnego IR_{ratio} , stosując następujący wzór:

$$SE(\ln(IR_{ratio})) = \sqrt{\frac{1}{E_E} + \frac{1}{E_C}}$$

gdzie: E_E - liczba zdarzeń w grupie interwencji, E_C - liczba zdarzeń w grupie komparatora.

Do analizy wyników wykorzystywano program oraz Microsoft Excel (Office 365).

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność $I^2 > 75\%$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Dla danych o bardzo dużej heterogeniczności metaanalizy przedstawiano w aneksie raportu w celach poglądowych. Do analizy wykorzystywano program Review Manager wersja 5.3 oraz Microsoft Excel (Office 365).

3.6 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

Najbardziej znaną, uzasadnioną metodologicznie metodą porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Bucher i wsp. (1997), która pierwotnie została zastosowana przez

autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego i ilorazu szans (Bucher 1997). W 2003 roku metoda ta została zaadoptowana przez Songa do oceny miar bezwzględnych (Song 2003).

W niniejszej analizie nie przeprowadzono porównania pośredniego ze względu na niezidentyfikowanie randomizowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria przedstawione w podrozdziale 3.6.1 (Tab. 4).

3.6.1 Kryteria kwalifikacji badań i przyjęte założenia

Do porównania pośredniego kwalifikowano randomizowane badania kliniczne komparatorów (BAT, IFN- α) przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną czerwonicy prawdziwą oraz występującą opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem. Szczegółowe kryteria kwalifikacji badań do porównania pośredniego przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4 Kryteria selekcji badań do porównania pośredniego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z czerwonicy prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów <i>European LeukemiaNet</i> oraz wysokie ryzyko powikłań zakrzepowych definiowane jako wiek > 60 roku życia lub przebycie epizodu zakrzepowego w przeszłości.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	IFN- α	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i> , BAT) definiowana jako brak terapii lub dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu czerwonicy prawdziwej lub jej objawów.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony o \geq 35%, całkowita remisja hematologiczna, zmiana kwalifikacji do flebotomii, ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów, inne punkty końcowe raportowane w badaniach 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, 	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne bez randomizacji oraz badania niekontrolowane, badania obserwacyjne, opisy przypadków, serie przypadków, przeglądy wykonane w sposób niesystematyczny, analizy <i>post hoc</i>, artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej, badania nieopublikowane, których wyniki dotyczące skuteczności lub 	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji, doniesienia konferencyjne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych,	
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

4 Wyniki przeglądu badań dotyczących ruksolitynibu i interferonu alfa w PV

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 opracowań - 5 (Cingam 2019, Luo 2021, Lussana 2018, Masciulli 2020, pCODR 2016) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz 2 (Gu 2021, Bewersdorf 2021) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem. Pięć z odnalezionych opracowań wtórnych stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą (Luo 2021, Lussana 2018, Masciulli 2020, Gu 2021, Bewersdorf 2021), a dwa pozostałe zawierały jakościową syntezę wyników (Cingam 2019, pCODR 2016).

Odnalezione opracowania wtórne dotyczyły ryzyka wystąpienia infekcji związanych ze stosowaniem ruksolitynibu u pacjentów z MPN (Luo 2021), skuteczności ruksolitynibu w zakresie zmniejszenia częstotliwości występowania zakrzepicy (Masciulli 2020), porównania częstotliwości występowania zakażeń podczas fazy aktywnego leczenia i obserwacji u pacjentów leczonych i nieleczonych ruksolitynibem, a także oceny rodzaju i stopnia ciężkości powikłań związanych z infekcjami (Lussana 2018), wpływu ruksolitynibu na wyniki leczenia z perspektywy pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) i jakości życia w czerwienicy prawdziwej (Cingam 2019) oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu ze standardową terapią (pCODR 2016). Opracowania Gu 2021 i Bewersdorf 2021 dotyczyły oceny wyników klinicznych (w tym odpowiedzi hematologicznej i molekularnej) po terapii interferonem u pacjentów z PV i ET (Gu 2021) oraz oceny profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu ET i PV, a także lepszego zdefiniowania roli tych leków w leczeniu wymienionych chorób (Bewersdorf 2021).

Wśród odrzuconych prac zidentyfikowano publikację Putra 2021, którą odrzucono z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikacji (abstrakt konferencyjny). W pracy porównano częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory BCR-ABL1-ujemne, leczonych RUX i najlepszą dostępną terapią (BAT). Wyniki opracowania przedstawiono w rozdziale Dyskusja 7.3.1.2.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania a priori, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów (szczegółowe kryteria oceny jakości badań przedstawiono w aneksie 9.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Sześć z zakwalifikowanych badań wtórnych charakteryzowało się umiarkowaną jakością i otrzymało 8 pkt. (Gu 2021), 7 pkt. (Luo 2021), po 6 pkt. (Lussana 2018, pCODR 2016) oraz po 5 pkt. (Bewersdorf 2021, Masciulli 2020) w skali AMSTAR. Jedno badanie wtórne charakteryzowało się niską jakością i otrzymało 3 punkty w skali AMSTAR (Cingam 2019).

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 9.7 i 9.11, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 9.8 i 9.12.

W zakwalifikowanych do opracowania przeglądach systematycznych wykazano, że istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na HU - wykazano statystycznie i klinicznie istotną korzyść ze stosowania ruksolitynibu w kontrolowaniu Ht i redukcji objętości śledziony. W porównaniu z najlepszą dostępną terapią, leczenie ruksolitynibem wiązało się z redukcją objawów związane z chorobą, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były rzadkie, możliwe do opanowania, a częstość ich występowania była podobna w obu leczonych grupach (pCODR 2016). Wykazano, że leczenie ruksolitynibem pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia HU wiąże się z redukcją występowania objawów związanych z chorobą oraz poprawą wydajności pracy oraz produktywności, a także ogólnym odczuciem zmiany i jakością życia w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (Cingam 2019).

Autorzy zakwalifikowanych opracowań podkreślają, że przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem konieczna jest dokładna ocena ryzyka wystąpienia zakażeń w celu zidentyfikowania grupy pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści ze stosowania profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej (Lussana 2018). W badaniach odnotowano, że terapia ruksolitynibem, w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii, wśród pacjentów z PV, wiązała się z mniejszą szansą wystąpienia infekcji ogółem zarówno na wczesnym etapie leczenia, jak i w przedłużonej fazie terapii (Luo 2021). Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem raportowano niższy wskaźnik zapadalności na zakrzepicę, w porównaniu do chorych przyjmujących najlepszą dostępną terapię, jednak odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Masciulli 2020).

W opracowaniach dotyczących terapii interferonem odnotowano, że terapia interferonem powoduje ogólną poprawę parametrów hematologicznych, wielkości śledziony i objawów związanych z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Raportowano, że leczenie interferonem, oprócz odpowiedzi hematologicznej może również powodować remisję molekularną (Gu 2021). Bewersdorf i wsp. wskazuje, że IFN jest silną opcją terapeutyczną zarówno dla pacjentów nieleczonych, jak i opornych na leczenie hydroksymocznikiem, a skuteczność preparatów pegylowanych i niepegylowanych jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane pozostają głównym ograniczeniem terapii IFN, jednak raportowany wysoki wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie i trwała remisja molekularna sugerują, że IFN jest rozsądną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ET lub PV (Bewersdorf 2021).

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 5. Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 9.4.2.

Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków odnalezionych w badaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Badania wtórne ruksolitynibu				
Cingam 2019 Źródło finansowania: bd	<p>Cel: ocena wpływu ruksolitynibu na punkty końcowe raportowane przez pacjentów i jakość życia w czerwienicy prawdziwej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Medline, Embase, Cochrane (styczeń 2000 - styczeń 2018)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z czerwienicą prawdziwą</p> <p>Porównane interwencje: RUX w porównaniu z SOC/BAT, HU</p> <p>Punkty końcowe: punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PRO) oraz dane dotyczące jakości życia, mierzone za pomocą kwestionariuszy MPN-SAF, PSIS, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L, WPAI, PGIC</p> <p>Metodyka badań: randomizowane kontrolowane badania kliniczne fazy 3, w których ocena wpływu RUX na PRO i QoL stanowiła pierwszo- lub drugorzędowe punkty końcowe</p>	<p>Włączone badania: 3 wieloośrodkowe badania RCT fazy 3 dotyczące stosowania RUX w PV, obejmujące ocenę jakości życia jako pierwszo- lub drugorzędowy punkt końcowy:</p> <p>–RESPONSE (RUX vs SOC) oraz RESPONSE-2 (RUX vs BAT) przeprowadzone w grupie pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie HU;</p> <p>–RELIEF (RUX vs HU) przeprowadzone w grupie pacjentów, u których osiągnięto kontrolę choroby dzięki stabilnym dawkom HU, jednak pacjenci nadal doświadczali objawów związanych z PV i pogorszeniem jakości życia.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p><u>Ilościowa synteza wyników</u></p> <p>Wyniki pochodzące z włączonych do przeglądu badań wskazują na $\geq 50\%$ poprawę w MPN-SAF wśród pacjentów leczonych RUX w porównaniu do leczonych SOC/BAT oraz HU. Poprawę oszacowano na 49% u chorych leczonych RUX w porównaniu do 5% pacjentów leczonych SOC w 32. tygodniu leczenia (RESPONSE) oraz 45,3% RUX vs 22,7% BAT w 28. tygodniu leczenia (RESPONSE-2). W badaniu RELIEF odsetek pacjentów osiągających $\geq 50\%$ poprawę w MNP-SAF TSS był zbliżony w obu badanych grupach, ze znaczną różnicą obserwowaną w 16. tygodniu leczenia: 43,4% RUX vs 29,6% HU (OR=1,82; 95%CI: 0,82; 4,04; p=0,139).</p> <p>W badaniu RESPONSE-2, wykorzystującym skalę WPAI, pacjenci leczeni RUX zgłaszali poprawę w zakresie wydajności pracy, produktywności i dni opuszczonych z powodu objawów choroby w porównaniu z chorymi leczonymi BAT, u których obserwowano pogorszenie w zakresie tych samych domen.</p> <p>Pacjenci leczeni RUX zgłaszali znaczną poprawę lub bardzo dużą poprawę wyniku uzyskiwanego w</p>	3/11 pkt. Przegląd niskiej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p>kwestionariuszu PGIC - 67% RUX vs 13% SOC (RESPONSE) i 83% RUX vs 14% SOC (RESPONSE-2) w 32. tygodniu oraz 48,1% RUX vs 30,4% HU (OR=2,13; 95%CI: 0,98; 4,65) w 16. tygodniu leczenia (RELIEF).</p> <p>W 32. tygodniu leczenia, pacjenci otrzymujący RUX doświadczyli poprawy wyniku osiąganego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu do pogorszenia w ramieniu SOC, w skalach funkcji społecznych, fizycznych, ról i poznawczych.</p> <p>Wyższy odsetek pacjentów w grupie pacjentów leczonych RUX zgłosił brak problemów we wszystkich 5 domenach kwestionariusza EQ-5D-5L - ruchliwość: 52,7% RUX vs 18,7% SOC, dbanie o siebie: 74,3% RUX vs 29,3% SOC, zwykłe czynności: 59,5% RUX vs 17,3% SOC, ból/dyskomfort: 52,7% RUX vs 12% SOC, lęk/depresja: 56,8% RUX vs 18,7% SOC (RESPONSE-2).</p> <p>Wnioski: autorzy przeglądu podkreślają, że otwarty typ badań RESPONSE i RESPONSE-2 ogranicza określenie różnic statystycznych w wynikach raportowanych przez pacjentów pomiędzy ramionami terapeutycznymi, a ocena PRO u pacjentów bez splenomegalii wymaga dalszych badań. Niemniej jednak autorzy wskazują, że leczenie ruksolitynibem pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia HU wiąże się z redukcją występowania objawów związanych z chorobą na co wskazują wyniki badań RESPONSE i RESPONSE-2. Hydroksymocznik jest skutecznym środkiem cytoredukcyjnym, ale jego działanie raportowane przez pacjentów ogranicza się do redukcji świądu. Ruksolitynib wpływa na poprawę wydajności pracy oraz produktywności, a także ogólne odczucie zmiany i jakość życia w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii.</p>	
Luo 2021 Źródło finansowania: bd	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia infekcji związanych ze stosowaniem ruksolitynibu u pacjentów z MPN</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p>	<p>Populacja: pacjenci z rozpoznaniem nowotworu mieloproliferacyjnego (MF, ET, PV, post ET-MF lub post PV-MF)</p> <p>Porównane interwencje: RUX w porównaniu z placebo lub BAT</p>	<p>Włączone badania: 6 randomizowanych badań klinicznych opublikowanych w 11 artykułach (w tym badanie RESPONSE i RESPONSE-2). Łącznie 597 pacjentów było leczonych ruksolitynibem i 527 otrzymało placebo lub BAT. U 528 chorych rozpoznano MF, u 481 chorych rozpoznano PV, a u 115 chorych ET.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p>	7/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	<p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, CNKI, Embase, Cochrane, CBM (bd)</p>	<p>Punkty końcowe: zakażenia ogółem oraz zakażenia półpaścem</p> <p>Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne lub badania fazy III, w których odnotowano zakażenia związane z ruksolitynibem u pacjentów z MPN</p>	<p>Wśród pacjentów z PV leczonych RUX w porównaniu do BAT, nie odnotowano większej szansy wystąpienia infekcji ogółem zarówno we wczesnym etapie leczenia (RESPONSE-2: OR=0,89; 95%CI: 0,43; 1,83), jak i w wydłużonej fazie badania (RESPONSE: OR=0,30; 95%CI: 0,17; 0,52; RESPONSE-2: OR=0,64; 95%CI: 0,32; 1,28). Większa szansa wystąpienia infekcji ogółem została odnotowana na wczesnym etapie leczenia w badaniu RESPONSE (OR=1,24; 95%CI: 0,73; 2,14), jednak nie była ona istotna statystycznie.</p> <p>Większą szansę wystąpienia zakażenia półpaścem raportowano u pacjentów leczonych RUX w porównaniu do BAT zarówno na wczesnym etapie leczenia (RESPONSE: OR=16,30; 95%CI: 0,92; 289,04; RESPONSE-2: OR=3,08; 95%CI: 0,12; 76,87), jak i w przedłużonej fazie badania (RESPONSE: OR=8,60; 95%CI: 0,50; 147,09; RESPONSE-2: OR=4,58; 95%CI: 0,25; 84,29).</p> <p>Wnioski: terapia RUX w porównaniu do BAT, wśród pacjentów z PV, wiązała się z mniejszą szansą wystąpienia infekcji ogółem zarówno na wczesnym etapie leczenia, jak i w przedłużonej fazie. U chorych leczonych RUX, szansa wystąpienia zakażenia półpaścem była większa w porównaniu do pacjentów otrzymujących BAT, zarówno we wczesnym etapie, jak i fazie wydłużonej terapii.</p>	
<p>Lussana 2018 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Cel: porównanie częstotliwości występowania zakażeń podczas fazy aktywnego leczenia i obserwacji u pacjentów leczonych i nieleczonych ruksolitynibem oraz ocena rodzaju i stopnia ciężkości powikłań związanych z infekcjami</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline, Embase (2005 - czerwiec 2017)</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym czerwienicą prawdziwą i mielofibrozą</p> <p>Porównane interwencje: RUX w porównaniu z placebo, BAT, HU</p> <p>Punkty końcowe: zakażenia występujące podczas stosowania ruksolitynibu raportowane jako zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka badań: randomizowane kontrolowane badania kliniczne fazy 3 lub badania obserwacyjne</p>	<p>Włączone badania: 5 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych fazy III - 3 badania fazy IIIa z opublikowanymi danymi dotyczącymi fazy rozszerzonej badania - łącznie 750 pacjentów oraz 2 badania fazy IIIb - 283 pacjentów, 6 RCT fazy IV - łącznie 1 524 chorych oraz 28 publikacji zawierających opisy przypadków - łącznie 31 pacjentów, z których 4 włączono również w badanie fazy III i 1 chory włączony do badania fazy IV</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>W analizie zbiorczej przeprowadzonej na podstawie danych opublikowanych w badaniach RESPONSE, RESPONSE-2 i RELIEF, stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie ryzyka związanego z zakażeniami wirusem półpaśca w grupie pacjentów leczonych RUX w porównaniu z grupą kontrolną BAT (OR=7,39; 95%CI: 1,33; 41,07; p=0,02). W</p>	<p>6/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
		przeprowadzone po wprowadzeniu ruksolitynibu do obrotu, w tym serie przypadków i opisy przypadków	<p>przedłużonej fazie badania RESPONSE wykazano zwiększone ryzyko zakażenia wirusem półpaśca wśród pacjentów leczonych RUX (RR=8,19; 95%CI: 0,49; 136,63). Zbiórca analiza danych pochodzących z badania RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała zwiększenie ryzyka związanego z występowaniem infekcji 3-4 stopnia (OR=1,54; 95%CI: 0,43; 5,57) oraz infekcji wszystkich stopni (OR=1,11; 95%CI: 0,71; 1,73) w grupie pacjentów leczonych RUX w porównaniu z grupą kontrolną BAT. W badaniu RESPONSE, wskaźnik występowania zakażeń półpaścem oszacowano na 5,3/100 osobo lat w grupie chorych leczonych tylko RUX, 5,4/100 osobo lat u chorych, którzy po zakończeniu leczenia BAT rozpoczęli terapię RUX oraz 0/100 osobo lat u chorych leczonych BAT. W badaniu RELIEF, wskaźnik zapadalności na ciężkie zapalenia płuc (stopień 3/4) oszacowano na 0 zarówno dla chorych leczonych tylko RUX, jak i pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie RUX po zakończeniu terapii BAT oraz 1,8% dla chorych leczonych BAT.</p> <p>Wnioski: przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem konieczna jest dokładna ocena ryzyka wystąpienia zakażenia w celu zidentyfikowania pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści ze stosowania profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu, istotne jest ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa pacjentów otrzymujących leczenie.</p>	
<p>Masciulli 2020 Źródło finansowania: bd</p>	<p>Cel: systematyczne zebranie i podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących skuteczności ruksolitynibu w zakresie zmniejszenia częstotliwości występowania zakrzepicy Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline, Embase, PubMed Central, archiwalne abstrakty prezentowane na kongresach EHA (<i>European</i></p>	<p>Populacja: pacjenci z czerwienicą prawdziwą Porównane interwencje: RUX w porównaniu z BAT, HU Punkty końcowe: częstotliwość występowania zakrzepicy Metodyka badań: publikacje pełnotekstowe/abstrakty opisujące randomizowane badania kliniczne i/lub badania obserwacyjne dotyczące oceny częstotliwości występowania zakrzepicy u pacjentów</p>	<p>Włączone badania: 4 kontrolowane badania kliniczne z randomizacją: –RESPONSE i RESPONSE-2 - badanie skuteczności i bezpieczeństwa RUX vs BAT u pacjentów z PV, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie HU, –RELIEF - podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, oceniające przejście z leczenia HU na RUX u pacjentów dobrze tolerujących terapię HU, u których nadal występują objawy związane z chorobą, –MAJIC - randomizowane badanie kliniczne fazy 2, porównujące włączenie w drugiej linii leczenia RUX u pacjentów z PV i nadpłytkowością samoistną. Kluczowe wyniki:</p>	<p>5/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	Hematology Association) i ASH (American Society of Hematology) (od 2014 roku)	z PV, leczonych ruksolitynibem	<p><u>Jakościowa synteza wyników</u></p> <p>Wszystkie włączone do analizy badania wykazały znaczący wpływ RUX na CHR. Na podstawie wyników badania MAJIC wykazano skuteczność RUX w porównaniu z BAT w uzyskiwanej odpowiedzi molekularnej oraz wskazano na jej korelację ze zmniejszonym ryzykiem zakrzepicy. W badaniu RESPONSE wykazano przewagę RUX zarówno pod względem całkowitego przeżycia, jak i występowania zakrzepicy. Porównanie częstości występowania zakrzepicy u pacjentów leczonych BAT i poddanych 32-tygodniowej obserwacji w porównaniu z pacjentami, których początkowo przydzielono do leczenia RUX i obserwowano przez 5 lat, wykazało różnicę na korzyść RUX (1,2% vs 8,2% pacjentów rocznie).</p> <p><u>Ilościowa synteza wyników</u></p> <p>Całkowity roczny wskaźnik zapadalności na zakrzepicę wyniósł 4,30 pacjentów/rok (95%CI: 3,00; 5,60; RR=0,56). Roczny wskaźnik zapadalności na zakrzepicę oszacowany dla ramienia BAT wyniósł 5,51 pacjentów/rok (95%CI: 3,72; 7,30), a dla ramienia RUX 3,09 pacjentów/rok (95%CI: 1,22; 4,96). Dowody na przewagę RUX są nieistotne statystycznie (p=0,098).</p> <p>Wnioski: Autorzy przeglądu podkreślają, że przedstawione wyniki mają wyraźne ograniczenia, głównie dotyczące liczby zdarzeń zakrzepowych, a szacunki dotyczące zapadalności ograniczają się do krótkiego okresu obserwacji. Niemniej jednak autorzy wskazują na niższy wskaźnik zapadalności na zakrzepicę u pacjentów leczonych RUX w porównaniu do BAT, z nieistotną statystycznie różnicą (p=0,098).</p>	
pCODR 2016 (pan-Canadian Oncology Drug Review) Źródło finansowania: wspólne przez prowincje i terytoria, z	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu ze standardową terapią u dorosłych pacjentów z PV, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie HU Synteza wyników: jakościowa	Populacja: dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat z diagnozą PV i opornością lub nietolerancją na HU* Porównane interwencje: RUX w porównaniu z SOC/BAT Punkty końcowe: odsetek odpowiedzi na leczenie, kontrola Ht/częstotliwość	Włączone badania: 1 RCT (RESPONSE) fazy III porównujące RUX z BAT. Najlepsza dostępna terapia obejmowała HU (w dawce, która nie powodowała nieakceptowalnych skutków ubocznych), IFN lub peg-IFN, pipobroman, anagrelid, leki immunomodulujące w tym lenalidomid lub talidomid, brak leczenia. Standardowa terapia mogła zostać zmieniona ze względu na brak odpowiedzi lub toksyczność leczenia, jeśli spełnione zostały określone w protokole kryteria.	6/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
wyjątkiem Qubebe, uczestniczące w pCODR	Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Medline (od 1946) rejestrami w toku i codziennymi aktualizacjami przez Ovid, Embase (od 1974 - 09.09.2015) przez Ovid, Cochrane Central Register of Controlled Trials (sierpień 2015) przez Ovid, PubMed; wyszukiwanie aktualne jest na dzień 3.12.2015	flebotomii, redukcja objętości śledziony, odpowiedź/remisja hematologiczna, odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą odpowiedź, kontrola objawów związanych z chorobą, zdarzenia niepożądane w tym zdarzenia zakrzepowe i zmiany w wielkości śledziony oraz morfologii krwi po odstawieniu lub przerwaniu leczenia Metodyka badań: randomizowane kontrolowane badania kliniczne	<p>Kluczowe wyniki: W 32. tygodniu leczenia, pierwszorzędowny punkt końcowy obejmujący kontrolę Ht oraz $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony, został osiągnięty przez większy odsetek pacjentów w ramieniu RUX w porównaniu z pacjentami otrzymującymi BAT (20,9% RUX vs 0,9% BAT, $p < 0,001$). U większej liczby pacjentów leczonych RUX w porównaniu z BAT uzyskano kontrolę Ht (60,0% RUX vs 19,6% BAT) i $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony (38,2% RUX vs 0,9% BAT). U 60% pacjentów w ramieniu RUX, którzy osiągnęli kontrolę Ht w 32. tygodniu, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 80 tygodnia wyniosła 89%. Całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u znacznie większego odsetka pacjentów przydzielonych losowo do grupy ruksolitynibu; odsetek odpowiedzi w 32. tygodniu wyniósł 23,6% w porównaniu z 8,9% w przypadku standardowej terapii ($p=0,003$). Prawdopodobieństwo, że pacjenci w ramieniu ruksolitynibu z początkową odpowiedzią w 32. tygodniu utrzymali odpowiedź w 80 tygodniu, wyniosło 92%; prawdopodobieństwo, że pacjenci utrzymali CHR, wynosiło 69%. W porównaniu do BAT, terapia RUX wiązała się z większą częstotliwością występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie) w tym anemii (43,6% RUX vs 30,6% BAT) i małopłytkowości (24,5% RUX vs 18,9% BAT). Standardowa terapia w porównaniu z RUX była związana z większą częstotliwością występowania neutropenii (8,1% BAT vs 1,8% RUX) i limfopenii (50,5% BAT vs 43,6% RUX). Niehematologiczne zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych leczonych RUX: biegunka (14,5% RUX vs 7,2% BAT), skurcze mięśni (11,8% RUX vs 4,5% BAT), duszność (10% RUX vs 1,8% BAT) i zakażenia wirusem półpaśca (6,4% RUX vs 0% BAT). U chorych leczonych BAT większy odsetek pacjentów doświadczył wystąpienia świądu (22,5% BAT vs 13,6% RUX) oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (5,4% BAT vs 0,9% RUX).</p> <p>Wnioski: Istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania RUX u pacjentów z PV, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na HU. Wykazano statystycznie i klinicznie istotną korzyść ze stosowania RUX w kontrolowaniu Ht i redukcji objętości śledziony w omawianej populacji</p>	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			chorych. W porównaniu z BAT, objawy związane z PV uległy redukcji, zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były rzadkie, możliwe do opanowania, a częstość ich występowania była podobna w obu leczonych grupach.	
Badania wtórne interferonu				
<p>Gu 2021 Źródło finansowania: National Key Research and Development Program of China, National Natural Science Foundation of China, Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant, Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences</p>	<p>Cel: ocena wyników klinicznych po terapii interferonem u pacjentów z PV i ET Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (do marca 2021 roku)</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku ≥ 18 lat z czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną (wykluczając kobiety ciężarne) Porównane interwencje: leczenie interferonem (zarówno pegylowanym IFN, jak i krótko działającym IFN), brak komparatora Punkty końcowe: odpowiedź hematologiczna i molekularna, zdarzenia naczyniowe, transformacja hematologiczna, zdarzenia niepożądane Metodyka badań: prospektywne badania kohortowe, retrospektywne badania kohortowe, randomizowane badania kliniczne (RCT) z liczbą pacjentów ≥ 10</p>	<p>Włączone badania: 37 badań, do których włączono łącznie 1 794 pacjentów (3 RCT, 25 prospektywnych badań kohortowych, 9 retrospektywnych badań kohortowych) - 7 badań obejmowało wyłącznie pacjentów z PV, a 14 badań wyłącznie pacjentów z PV, natomiast 16 badań obejmowało pacjentów z PV i ET. Chorzy otrzymywali tylko pegylowany interferon w 15 badaniach, tylko ropeginterferon w 3 badaniach i tylko krótko działający interferon w 14 badaniach. Kluczowe wyniki: analiza ograniczona do populacji pacjentów z PV określiła wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) na 45%, a częściowej odpowiedzi hematologicznej (PHR) na 32%. Analiza ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR) wśród pacjentów z PV wykazała, że istotne różnice pomiędzy badaniami wynikają z rodzaju zastosowanego IFN (z wyższym odsetkiem OHR u chorych leczonych długo działającym IFN, $p < 0.001$) i wiekiem pacjentów (z wyższymi odsetkami OHR obserwowanymi u młodszych chorych, $p < 0.001$). Skumulowany odsetek ogólnej odpowiedzi molekularnej (OMR) dla wszystkich MPN wyniósł 48% (95%CI: 36%; 59%, $I^2 = 85%$, $p < 0,01$), podczas gdy odsetek OMR dla podgrupy chorych z PV wyniósł 51% (95% CI: 37%; 65%, $I^2 = 87%$, $p < 0,01$). Odsetek całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR) dla pacjentów z PV określono na 18% (95%CI: 8%; 30%, $I^2 = 80%$, $p < 0.01$), a odsetek częściowej odpowiedzi molekularnej (PMR) wyniósł 35% (95%CI: 27%; 44%, $I^2 = 53%$, $p = 0.03$). Wnioski: uzyskane wyniki wskazują na IFN jako skuteczną opcję terapeutyczną w leczeniu PV i ET, w oparciu o skumulowany odsetek OHR wynoszący 86%. Terapia IFN powoduje ogólną poprawę parametrów hematologicznych, wielkości śledziony i objawów związanych z MPN. Oprócz odpowiedzi hematologicznej może również powodować remisję molekularną.</p>	<p>8/11 pkt. Przeгляд umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Bewersdorf 2021 Źródło finansowania: National Cancer Institute, National Institutes of Health, Memorial Sloan Kettering Cancer Center</p>	<p>Cel: ocena profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu ET i PV oraz lepsze zdefiniowanie roli tych leków w leczeniu wymienionych chorób</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): MEDLINE i EMBASE via Ovid, COCHRANE registry of clinical trials (CENTRAL), Scopus, Web of Science (od MEDLINE: 1946; EMBASE: 1974; CENTRAL: 1996; Scopus: 1970; Web of Science: 1900 do 21.03.2019)</p>	<p>Populacja: pacjenci z PV i ET</p> <p>Porównane interwencje: nie-pegylowany IFN, pegylowany IFN, ropeg-IFN</p> <p>Punkty końcowe: całkowita/częściowa odpowiedź na leczenie, całkowita/częściowa odpowiedź hematologiczna</p> <p>Metodyka badań: badania kliniczne fazy I, II, III, badania kohortowe prospektywne i retrospektywne</p>	<p>Włączone badania: 30 badań (4 retrospektywne badania kohortowe, 13 prospektywnych badań kohortowych, 1 badanie kliniczne I fazy i 12 badań klinicznych II fazy) dotyczących 730 chorych na ET oraz 23 badania (5 retrospektywnych badań kohortowych, 10 prospektywnych badań kohortowych, 1 badanie kliniczne I fazy, 5 badań klinicznych II fazy i 2 badania kliniczne III fazy) dotyczące łącznie 629 chorych na PV. Dziewięć badań obejmowało pacjentów zarówno z ET, jak i z PV, i zostało włączonych do metaanaliz, jeśli przedstawiały one wyniki oddzielnie dla wymienionych chorób.</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Odpowiedź na leczenie:</u> dla wszystkich włączonych badań, wskaźnik CHR/CR wynosił 48,5% (95% CI: 37,8; 59,4%) z istotną heterogenicznością między badaniami (Cochran's Q= 105,5; p < 0,001; I²=79,9%). Wskaźnik CHR/CR nie różnił się istotnie statystycznie (p=0,78) między leczeniem nie-peg-IFN (47,3%; 95% CI: 34,1; 60,9%; I²=70,8%) i peg-IFN (50,7%; 95% CI: 33,3; 67,9%; I²=85,8%). Wskaźnik PHR/PR dla wszystkich badań wynosił 27,1% (95% CI: 20,8; 34,5%) z istotną heterogenicznością wśród badań (Cochran's Q= 85,0; p < 0,001; I²=67,0%). Wskaźnik PHR/PR nie różnił się istotnie statystycznie (p=0,10) między leczeniem nie-peg-IFN (31,3%; 95% CI: 23,2; 40,7%; I²=48,9%), a leczeniem peg-IFN (17,8%; 95% CI: 10,0; 29,6%; I²=77,8%). Wskaźnik niezależności od flebotomii dla wszystkich badań łącznie wyniósł 58,1% (95% CI: 44,3; 70,7%) przy znacznej heterogeniczności między badaniami (Cochran's Q= 41,2; p < 0,001; I²=75,7%). Wskaźnik niezależności od flebotomii nie różnił się istotnie statystycznie (p=0,57) między leczeniem nie-peg-IFN (63,3%; 95% CI: 41,9; 80,4%; I²=77,0%) i peg-IFN (54,3%; 95% CI: 36,6; 71,1%; I²=78,1%). <u>Odpowiedź histopatologiczna i molekularna:</u> 40% pacjentów z PV osiągnęło normalizację morfologii szpiku kostnego. Definicje odpowiedzi molekularnej różniły się w poszczególnych badaniach. W sześciu badaniach odnotowano wskaźniki CMR i PMR, które osiągnięto odpowiednio u 0%-33% i 15%-57% pacjentów.</p>	<p>5/11 pkt. Przeгляд umiarkowanej jakości</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			<p><u>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe:</u> częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych została podana w 11 badaniach dla pacjentów z PV leczonych nie-peg-IFN i peg-IFN. Częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych była niska i wynosiła 0,5% na rok obserwacji (95% CI: 0,0; 1,1%; Cochran's Q=9,36; p=0,49; I²=0%) i nie różniła się istotnie statystycznie (p=0,18) między grupą leczoną peg-IFN (0,5% na rok obserwacji, I²=0%) i grupą leczoną nie-peg-IFN (2,9% na rok obserwacji, I²=15,8%).</p> <p><u>Przerwanie terapii IFN:</u> w przypadku badań dotyczących stosowania IFN w PV, wskaźnik przerwania leczenia na rok obserwacji dla wszystkich badań wynosił 6,5% (95% CI: 3,3; 9,8%), przy istotnej heterogenności pomiędzy badaniami (Cochran's Q=26,38; p=0,002; I²=65,9%). W analizie meta-regresji wskaźnik przerwania leczenia na rok obserwacji nie różnił się istotnie statystycznie (p=0,36) pomiędzy leczeniem nie-peg-IFN (11,0%; 95% CI: 2,9; 19,0%; I²=76,8%), a leczeniem peg-IFN (5,7%; 95% CI: 2,1; 9,2%; I²=47,9%).</p> <p><u>Wnioski:</u> IFN jest silną opcją terapeutyczną zarówno dla pacjentów nieleczonych, jak i opornych na leczenie, z ORR wynoszącym 76,7% (CHR: 48,5%) dla pacjentów z PV, przy porównywalnej skuteczności preparatów pegylowanych i niepegylowanych. Zdarzenia niepożądane pozostają głównym ograniczeniem leczenia IFN, ale wysoki ORR i trwała remisja molekularna obserwowana w podgrupie pacjentów sugerują, że IFN jest rozsądną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ET lub PV.</p>	
<p>*wykluczano pacjentów, u których nastąpiła transformacja do mielofibrozy; BAT - najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>); bd - brak danych; CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete hematological response</i>); EQ-5D-5L - <i>EuroQoL-5D-5L</i>; Ht - hematokryt (ang. <i>hematocrit</i>); HU - hydroksymocznik (ang. <i>hydroxyurea</i>); IFN - interferon; MPN-SAF TSS - <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i>; peg-IFN - pegylowany interferon (ang. <i>pegylated interferon</i>); PGIC - <i>Patient Global Impression of Change</i>; PRO - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>); PSIS - <i>Pruritus Symptom Impact Scale</i>; PV - czerwienica prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>); QoL - jakość życia (ang. <i>quality of life</i>); RUX - ruksolitynib; WPAI - <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>;</p>				

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań ruksolitynibu, interferonu alfa oraz najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available therapy*, BAT) w leczeniu czerwienicy prawdziwej oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (██████████).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1, Ryc. 2 i Ryc. 3.

Do dnia 06.07.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej dwa randomizowane badania kliniczne (RESPONSE, RESPONSE-2) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem.

Badanie RESPONSE opisano w:

- 4 artykułach z czasopisma recenzowanego - publikacji głównej (Vannucchi 2015), publikacji dotyczącej jakości życia (Mesa 2016) oraz dwóch publikacjach dotyczących wydłużonych okresów obserwacji- 80 tygodni (Verstovsek 2016) oraz 5 lat (Kiladjian 2020),
- 1 raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA 2015),
- rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT01243944) oraz clinicaltrialsregister.eu (EUCTR2010-020807-57).

Badanie RESPONSE-2 opisano w:

- 3 artykułach z czasopisma recenzowanego - publikacji głównej (Passamonti 2017) oraz dwóch publikacjach dotyczących wydłużonego okresu obserwacji- 80 tygodni (Griesshammer 2018) oraz 5 lat (Passamonti 2022),
- rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT02038036) oraz clinicaltrialsregister.eu (EUCTR2013-003583-31).

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne, które nie zostały włączone do analizy:

- badanie MITHRIDATE, do którego kwalifikowani są pacjenci z czerwienicą prawdziwą wysokiego ryzyka (zdefiniowane jako $WBC > 11 \times 10^9/l$ oraz jedno z pozostałych: wiek > 60 lat, historia zakrzepicy, $PLT > 1000 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie od postawienia diagnozy), niewykazujący oporności lub braku tolerancji na leczenie cytoredukcyjne (pacjenci mogli otrzymywać terapię cytoredukcyjną przez mniej niż 5 lat) - w badaniu porównywano ruksolitynib z hydroksymocznikiem lub interferonem alfa; obecnie badanie znajduje się w fazie rekrutacji;

- badanie MAJIC, do którego kwalifikowani byli pacjenci z nadpłytkowością samoistną lub czerwienicą prawdziwą wysokiego ryzyka, wykazujący oporność lub nietolerancję na leczenie hydroksymocznikiem - w badaniu pacjenci zostali zrandomizowani do grupy ruksolitynibu i najlepszej dostępnej terapii; nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej opisującej wyniki dla pacjentów z czerwienicą prawdziwą, a jedynie dla chorych z nadpłytkowością samoistną;
- badanie RELIEF, do którego kwalifikowani byli pacjenci z czerwienicą prawdziwą, zgłaszający objawy związane z chorobą podczas przyjmowania monoterapii stabilną dawką hydroksymocznika i którzy kwalifikowali się do kontynuacji leczenia hydroksymocznikiem po randomizacji - w badaniu pacjenci zostali zrandomizowani do grupy przyjmującej ruksolitynib + placebo i grupy hydroksymocznik + placebo;
- badanie Ruxo-BEAT, do którego kwalifikowani byli pacjenci z czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną wysokiego ryzyka, którzy nigdy nie przyjmowali leczenia cytoredukcyjnego z wyjątkiem krótkotrwałej terapii (maksymalnie do 6 tygodni) jednym z następujących leków: hydroksymocznikiem, anagrelidem lub interferonem (dopuszczalne było stosowanie flebotomii i/lub podawanie aspiryny) - w badaniu pacjenci zostali zrandomizowani do grupy ruksolitynibu i najlepszej dostępnej terapii; nie odnaleziono publikacji pełnotekstowej prezentującej wyniki, a jedynie abstrakt, w którym analizowano skuteczność terapii ruksolitynibem u pacjentów z nowo zdiagnozowaną czerwienicą prawdziwą.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatora, interferonu alfa oraz najlepszej dostępnej terapii, wykonano odrębnie. W niniejszej analizie nie przeprowadzono porównania pośredniego. W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa z najlepszą dostępną terapią w populacji dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria (Tab. 4). Odnaleziono badania kliniczne dla BAT stanowią badania zakwalifikowane do opracowania, tj. dotyczące porównania ruksolitynibu z BAT (badania RESPONSE i RESPONSE-2). W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu z pojedynczą substancją czynną stosowaną w ramach BAT.

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (CONTINUATION-PV) porównujące stosowanie ropeginterferonu alfa-2b z najlepszą dostępną terapią u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Badanie CONTINUATION-PV jest kontynuacją badania PROUD-PV. Chorzy, którzy zostali zrandomizowani do grupy ropeginterferonu alfa-2b w badaniu PROUD-PV, kontynuowali to leczenie w badaniu CONTINUATION-PV natomiast pacjenci, którzy w badaniu PROUD-PV otrzymywali leczenie hydroksymocznikiem, w badaniu CONTINUATION-PV zostali przydzieleni do grupy najlepszej dostępnej terapii obejmującej podawanie hydroksymocznika, IFN- α lub pegylowanego IFN- α (innego niż ropeginterferon alfa-2b), anagrelidu, inhibitorów JAK2, radioaktywnego fosforu (P^{32}) lub busulfanu.

Badanie CONTINUATION-PV nie zostało włączone do analizy ze względu na kryteria kwalifikacji pacjentów do badania PROUD-PV. Do badania kwalifikowano chorych, którzy mogliby odnieść potencjalne korzyści z udziału w badaniu - pacjentów leczonych

hydroksymocznikiem przez mniej niż 3 lata, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz u których **nie występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem**, określona zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami *European LeukemiaNet*. Pozostałe kryteria kwalifikacji do badania PROUD-PV stanowił wiek ≥ 18 lat oraz rozpoznanie czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku, odnoszącymi się między innymi do obecności mutacji V617F genu *JAK2*. W przygotowywanym raporcie docelową populację stanowią dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną czerwienicą prawdziwą, u których w przeciwieństwie do pacjentów włączonych do badania PROUD-PV, występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Do dnia 06.07.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedną publikację Kiladjian 2018, przedstawiającą zbiorczą analizę danych dotyczących pacjentów zakwalifikowanych do badania RESPONSE oraz RESPONSE-2, którzy byli leczeni interferonem.

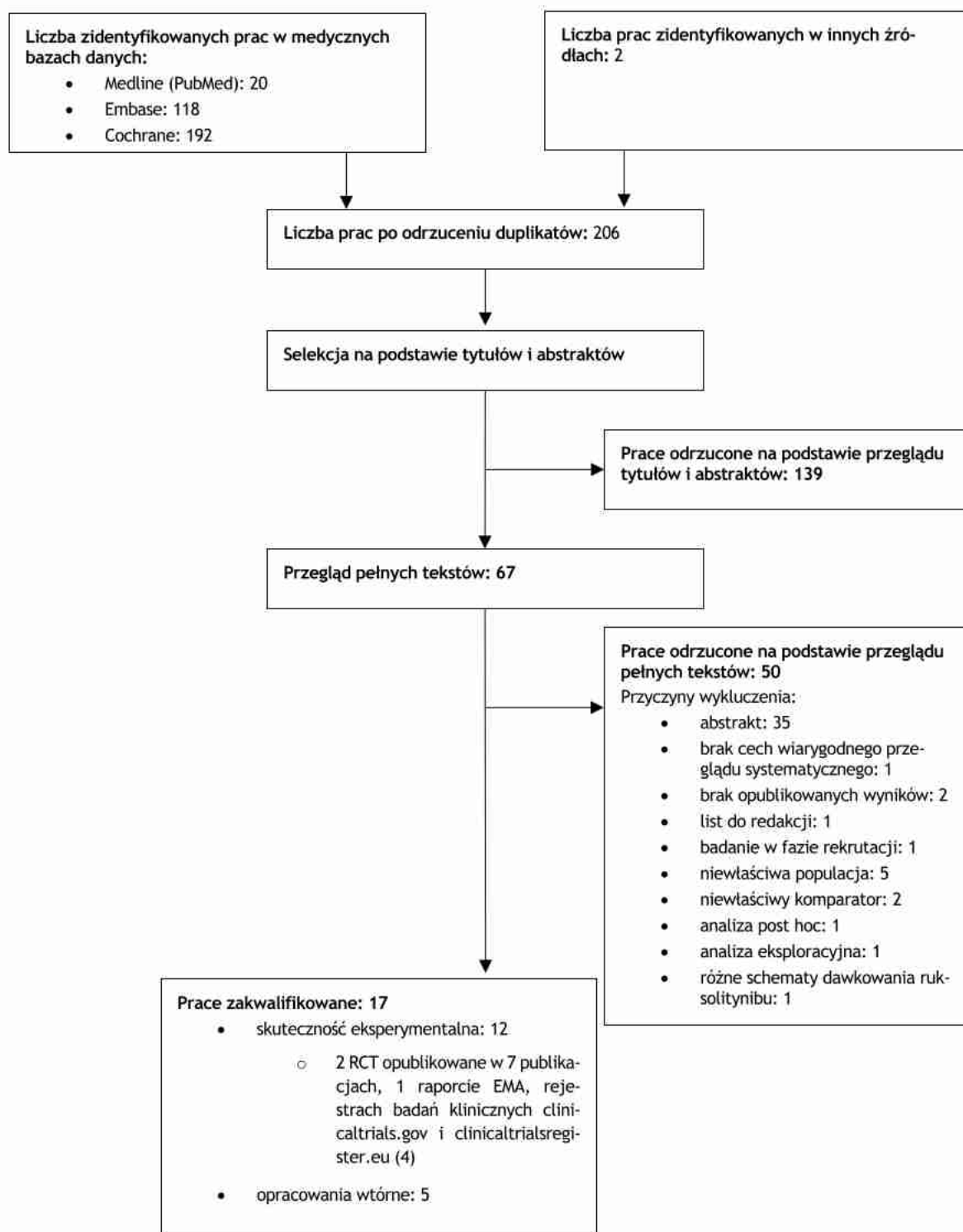
W publikacji Kiladjian 2018, analiza ograniczona została do pacjentów zakwalifikowanych do badania RESPONSE i RESPONSE-2, którzy otrzymywali:

- interferon przed randomizacją w badaniach,
- interferon podczas fazy randomizowanej podawany w ramieniu BAT,
- ruksolitynib po przejściu z leczenia interferonem.

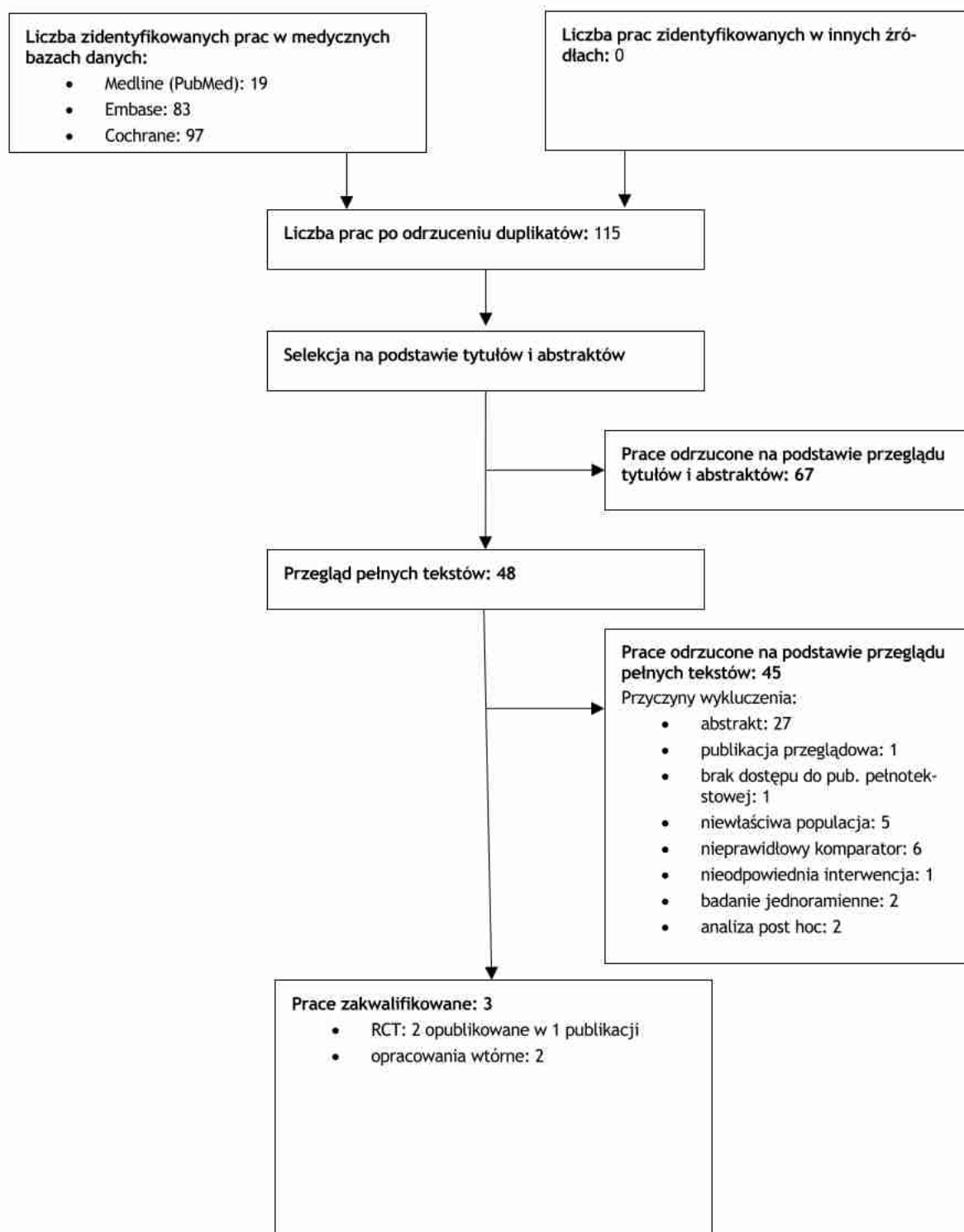
Przedstawione w niniejszej analizie wyniki pochodzą z głównych publikacji każdego z badań, które zostały uzupełnione o informacje przedstawione w pozostałych opracowaniach. Jeżeli istniała taka konieczność, dodatkowo uzupełniano wyniki pochodzące ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov/clinicaltrialsregister.eu.

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 9.9, 9.13 i 9.16, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 9.10, 9.14 i 9.17.

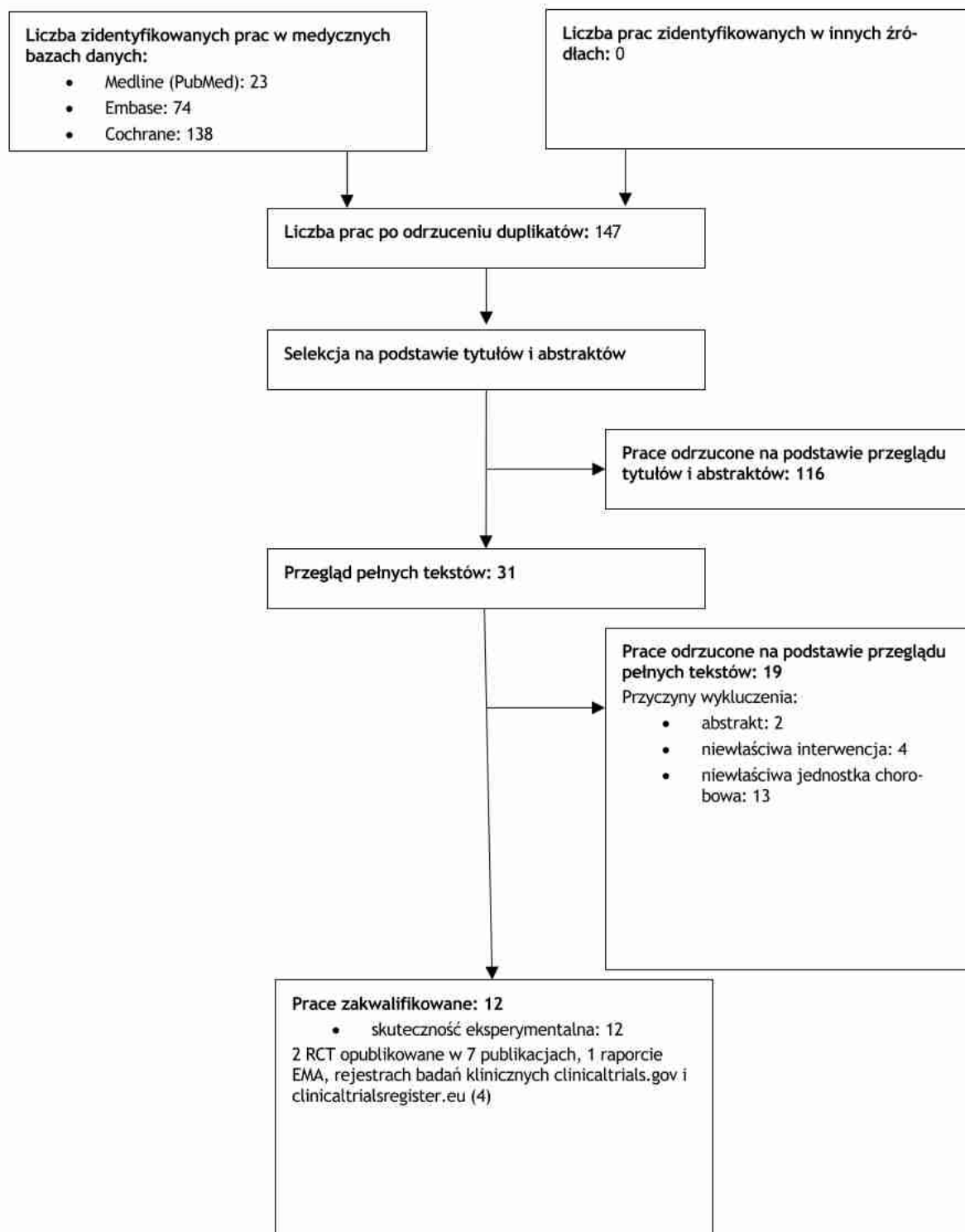
Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych ruksolitynibu włączonych do opracowania (PRISMA).



Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora (interferon) włączonych do opracowania (PRISMA).



Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora (najlepsza dostępna terapia) włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu włączono 2 randomizowane badania kliniczne III fazy - RESPONSE oraz RESPONSE-2, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji. W obu włączonych do analizy badaniach porównano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (RESPONSE: N=222, RESPONSE-2: N=149). W obu badaniach pacjenci przyjmowali najlepszą dostępną terapię wybraną przez badacza spośród hydroksymocznika, IFN/peg-IFN, pipobromanu, anagrelidu, leków immunomodulujących lub braku leczenia w badaniu RESPONSE i hydroksymocznika, IFN/peg-IFN, pipobromanu, lenalidomidu, braku leczenia lub innej terapii w badaniu RESPONSE-2. W każdym z badań, około 15% pacjentów (34 z 222 w badaniu RESPONSE i 23 ze 149 w badaniu RESPONSE-2) otrzymywało interferon w dowolnym momencie przed włączeniem do badania. Do badań włączano dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem wg kryteriów *European LeukemiaNet* oraz stanem sprawności 0 - 2 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*. Okres obserwacji podczas faz randomizowanych badania trwał 32 tyg. (RESPONSE) i 28 tyg. (RESPONSE-2), po którym pacjenci zrandomizowani do grupy najlepszej dostępnej terapii mogli przejść na leczenie ruksolitynibem. Badanie RESPONSE, po przejściu pacjentów z gr. BAT do gr. RUX kontynuowano do 256 tyg., a badanie RESPONSE-2 do 80 tyg.

Metodykę włączonych do analizy badań RESPONSE przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7. Badania te nie podlegały zaślepieniu - badania otwarte (ang. *open-label*), w których zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Według informacji zawartych w protokole badania RESPONSE, brak zaślepienia jest konieczny w celu uwzględnienia różnorodności metod leczenia czerwienicy prawdziwej, które można uznać za najlepszą dostępną terapię (ang. *best available therapy*, BAT) oraz konieczności stosowania częstych modyfikacji dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta. W badaniu RESPONSE-2, sponsor badania pozostawał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy pierwotnej, z wyjątkiem sytuacji nagłych występujących u pacjentów lub wymogów dotyczących sprawozdawczości regulacyjnej.

W momencie randomizacji pacjentów stratyfikowano według oporności lub nietolerancji leczenia hydroksymocznikiem. W badaniu RESPONSE, zmiana leczenia na ruksolitynib była dopuszczalna jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub po upływie 32 tygodni ze względu na występujące objawy progresji choroby (tj. kwalifikacja do flebotomii lub progresja splenomegalii lub oba). W badaniu RESPONSE-2, wszyscy pacjenci zrandomizowani do ramienia BAT mogli przejść na leczenie ruksolitynibem, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub leczenie okazało się nieskuteczne. W badaniu RESPONSE większość zmian leczenia miała miejsce w 32. tygodniu lub bezpośrednio po wizycie kontrolnej przeprowadzonej w 32. tygodniu. W badaniu RESPONSE-2, pacjenci rozpoczęli terapię ruksolitynibem w lub po 28 tygodniu trwania podstawowej fazy badania. Odsetek pacjentów, którzy zmienili leczenie z najlepszej dostępnej terapii na ruksolitynib wyniósł 88,3% w badaniu RESPONSE, z czego 82,7% pacjentów było leczonych do 80 tyg., a 65,3% chorych ukończyło 5-letni okres obserwacji. W badaniu RESPONSE-2, 77,3% pacjentów z gr. BAT

zdecydowało o przejściu na leczenie RUX, z czego 87,9% pacjentów ukończyło 80-tygodniowy okres obserwacji.

Kryteria niewystarczającej skuteczności leczenia ruksolitynibem zostały zdefiniowane w obu badaniach. W badaniu RESPONSE-2, konieczne było spełnienie co najmniej jednego z warunków: zwiększenie hematokrytu o ≥ 3 punkty procentowe w stosunku do wartości hematokrytu uzyskanej na początku badania, liczba leukocytów powyżej górnej granicy normy, wyczuwalna palpacyjnie śledzona. W badaniu RESPONSE, niewystarczająca skuteczność leczenia definiowana była jako wystąpienie jednego lub więcej wymienionych kryteriów: Ht $\geq 45\%$ lub Ht $< 45\%$, ale co najmniej o 3 punkty procentowe większy niż wartość Ht uzyskana na początku badania, liczba leukocytów i płytek krwi powyżej górnej granicy normy, wyczuwalna palpacyjnie śledzona, która jest zmniejszona o mniej niż 25% w stosunku do wartości podstawowej.

W obu badaniach RESPONSE analizę skuteczności dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), włączając dane pochodzące od wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację. Uznano, że u pacjentów, u których brak danych uniemożliwił ocenę pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Badania zaprojektowano w celu wykazania przewagi ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (*superiority*).

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu i interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%) [#]	Metoda badania
RESPONSE	wieloośrodkowe (102), 18 krajów z Ameryki, Australii, Europy, Azji*	222	32 tyg.** 80 tyg.^ 256 tyg.^	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat, ze zdiagnozowaną PV, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie lub skutkami ubocznymi wynikającymi ze stosowania hydroksymocznika.	RUX (110)	BAT (112)***	RUX: 17 (15,5%) BAT: 108 (96,4%)	RCT, faza III, OL
RESPONSE-2	wieloośrodkowe (48), 12 krajów z Azji, Australii, Europy, Ameryki Północnej	149	28 tyg.^ 80 tyg.^	Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat, ze zdiagnozowaną PV, bez wyczuwalnej splenomegalii, z opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem.	RUX (74)	BAT (75)	RUX: 2 (2,7%) BAT: 11 (14,7%)	RCT, faza III, OL

*dane uzupełnione na podstawie informacji ze strony clinicaltrials.gov;

**po upływie lub w trakcie 32 tygodnia trwania badania, pacjenci leczeni standardową terapią rozpoczęli leczenie ruksolitynibem;

***jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu i nie został poddany leczeniu;

^po upływie lub w trakcie 28 tygodnia trwania badania, pacjenci leczeni standardową terapią rozpoczęli leczenie ruksolitynibem;

^^przedłużony czas obserwacji dotyczący pacjentów, którzy przeszli z leczenia najlepszą dostępną terapią na leczenie ruksolitynibem;

BAT - najlepsza dostępna terapia (ang. *best available therapy*); OL - badanie otwarte (ang. *open-label*); PV - czerwienica prawdziwa (ang. *polycythemia vera*); RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RUX - ruksolitynib;

[#] dane dotyczą liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie zgodnie z przydziałem randomizacyjnym w trakcie trwania 32 tyg. fazy randomizowanej w badaniu RESPONSE i 28 tyg. w badaniu RESPONSE-2;

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu i interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem – cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
RESPONSE	IIA	Opisane	Tak	<i>superiority</i>	ITT**	Novartis
RESPONSE-2	IIA	Opisane	Tak***	<i>superiority</i>	ITT**	Incyte, Novartis [^]

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3);
 **analiza zawiera dane pochodzące od wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;
 ***informacja zawarta w protokole badania;
 ^ dane uzupełnione na podstawie informacji ze strony clinicaltrials.gov;

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanych badań klinicznych ruksolitynibu przedstawione zostały w Tab. 8 i Tab. 9.

Badanie RESPONSE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Według informacji zawartych w protokole badania, brak zaślepienia jest konieczny w celu uwzględnienia różnorodności metod leczenia czerwienicy prawdziwej, które można uznać za najlepszą dostępną terapię oraz konieczności stosowania częstych modyfikacji dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta. Osoby oceniające pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końce stanowiły grupę niezależnych ekspertów. Objętość śledziona była mierzona i odczytywana przez zewnętrznego eksperta, nieznanego przydziału pacjenta do ramienia terapeutycznego.

Badanie RESPONSE-2 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Zarówno pacjenci, jak i badacze, nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Sponsor badania pozostawał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy pierwotnej, z wyjątkiem sytuacji nagłych występujących u pacjentów lub wymogów dotyczących sprawozdawczości regulacyjnej.

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
RESPONSE*	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IRT (<i>Interactive Response Technology</i>) otrzymując odpowiedni numer pacjenta, ze stratyfikacją ze względu na oporność lub nietolerancję leczenia hydroksymocznikiem.	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem systemu IRT przypisującego pacjentowi odpowiedni numer, wykorzystywany do powiązania pacjenta z odpowiednim ramieniem terapeutycznym.	Badanie otwarte. Zarówno pacjenci, jak i badacze, a także personel ośrodka nie byli zaślepieni. Według informacji zawartych w protokole badania, brak zaślepienia jest konieczny w celu uwzględnienia różnorodności metod leczenia PV, które można uznać za BAT oraz konieczności stosowania częstych modyfikacji dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta.	Zarówno pacjenci, jak i badacze, a także personel ośrodka nie byli zaślepieni. Osoby oceniające pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końce stanowiły grupę niezależnych ekspertów. Objętość śledziona odczytywana i mierzona była przez zewnętrznego eksperta, nie znajdującego przydziału pacjenta do ramienia terapeutycznego.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
RESPONSE-2	Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1, otrzymując odpowiedni numer pacjenta z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi obejmującej telefoniczny, interaktywny system odpowiedzi głosowej oraz interaktywny system odpowiedzi oparty na sieci	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi. Wykorzystano system, który zautomatyzował losowe przypisywanie numerów pacjentów do numerów randomizacji powiązanych z grupami terapeutycznymi.	Badanie otwarte. Zarówno pacjenci, jak i badacze, nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Sponsor badania pozostawał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy pierwotnej, z	Zarówno pacjenci, jak i badacze, nie byli zaślepieni przez cały okres trwania badania, z wyjątkiem sponsora, który pozostawał w zaślepieniu do momentu zablokowania bazy danych lub wystąpienia sytuacji nagłych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
	Web, ze stratyfikacją ze względu na niewystarczającą odpowiedź na leczenie hydroksymocznikiem lub niedopuszczalne skutki uboczne wynikające ze stosowania hydroksymocznika.		wyjątkiem sytuacji nagłych występujących u pacjentów lub wymogów dotyczących sprawozdawczości regulacyjnej.				
* dane pochodzące z głównej publikacji Vannucchi 2015 uzupełniono o informacje znajdujące się w protokole badania RESPONSE;							

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
RESPONSE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RESPONSE-2	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do randomizowanego badania klinicznego RESPONSE, jak i RESPONSE-2 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z potwierdzoną diagnozą czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku, opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami *European LeukemiaNet*, zależnością od upustów krwi oraz stanem sprawności 0 - 2 wg ECOG. Do badania RESPONSE kwalifikowani byli pacjenci z powiększeniem śledziony oraz objętością śledziony $\geq 450 \text{ cm}^3$. Do badania RESPONSE-2 włączani byli chorzy bez powiększenia śledziony oraz z hematokrytem równym 40 - 45% przy dwóch lub więcej upustach krwi w odstępie co najmniej 4 tygodni w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym lub $\text{Ht} < 45\%$ przy co najmniej jednej flebotomii w ciągu 16 tygodni przed badaniem.

Do kryteriów wykluczenia w obu randomizowanych badaniach klinicznych (RESPONSE, RESPONSE-2) należały: nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek, ciąża lub karmienie piersią, obecność zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych lub wirusowych wymagających leczenia, aktywny nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat, wcześniejsza terapia inhibitorami JAK lub terapia jakimkolwiek innym preparatem będącym w fazie badań. Z badania RESPONSE wykluczano również pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby lub zakażeniem wirusem HIV. Z badania RESPONSE-2 wyłączano chorych, u których liczba płytek krwi została określona na $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{l}$ lub bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $< 1 \times 10^9/\text{l}$, z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego mogącymi istotnie zmienić wchłanianie ruksolitynibu, istotną klinicznie chorobą serca oraz pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii pegylowanym IFN- α -2a w ciągu 5 tygodni od badania przesiewowego, wcześniejszej terapii radioaktywnym fosforem (P^{32}) lub trwającym leczeniem CYP3A4 podczas badania przesiewowego.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań włączonych do niniejszej analizy przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RESPONSE ^{^#}	<ul style="list-style-type: none"> –wiek ≥ 18 lat; –potwierdzona diagnoza PV zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku, co najmniej 24 tygodnie przed wizytą skryningową; –oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowana zgodnie z kryteriami ELN (oznacza to, że odpowiedź chorych na hydroksymocznik była niewystarczająca lub wystąpiły u nich niedopuszczalne działania niepożądane); –konieczność przeprowadzania upustów krwi (zależność od flebotomii została zdefiniowana jako dwie lub więcej flebotomii w ciągu 24 tygodni przed wizytą skryningową i co najmniej jedna flebotomia w ciągu 16 tygodni przed wizytą skryningową)^{^^}; –powiększenie śledziony (wyczuwalne palpacyjnie lub nie) i objętość śledziony $\geq 450 \text{ cm}^3$ (mierzona za pomocą MRI lub CT); –stan sprawności 0, 1 lub 2 wg ECOG; 	<ul style="list-style-type: none"> –ciąża lub karmienie piersią; –nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek podczas wizyty skryningowej; –zakażenia bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze lub wirusowe wymagające leczenia; –aktywny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyłączeniem leczonego śród-nabłonkowego nowotworu szyjki macicy, raka podstawnomórkowego skóry lub raka kolczystokomórkowego skóry, u których nie stwierdzono nawrotu w ciągu ostatnich 3 lat; –aktywne zapalenie wątroby lub zakażenie wirusem HIV; –wcześniejsza terapia inhibitorem JAK; –terapia jakimkolwiek innym preparatem będącym w fazie badań; –zaburzenia czynności przewodu pokarmowego lub choroby przewodu pokarmowego

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> –ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i PLT $\geq 100 \times 10^9/l$ podczas wizyty skringingowej; –wartość blastów we krwi obwodowej równa 0% w czasie skringingu; –pacjenci z leczoną PV, przyjmujący stabilne dawki leków co najmniej 2 tyg. przed skringiem i nie mniej niż 4 tyg. przed randomizacją; 	<ul style="list-style-type: none"> –mogące istotnie zmienić wchłanianie ruksolitynibu; –rozpoznane pierwotne zespoły niedoboru odporności, takie jak agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X, pospolity zmienny niedobór odporności; –klinicznie istotne choroby serca (klasa III lub IV wg NYHA); –wcześniejsza terapia pegylowanym IFN-α-2a w ciągu 5 tygodni od badania przesiewowego, wcześniejsza terapia P³², trwające leczenie CYP3A4 podczas wizyty skringingowej, trwające/wcześniejsze uczestnictwo w badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni od wizyty początkowej lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku;
RESPONSE-2 [^]	<ul style="list-style-type: none"> –wiek ≥ 18 lat; –potwierdzona diagnoza PV zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku; –brak powiększenia śledziony; –brak wcześniej terapii inhibitorami JAK; –zależność od upustów krwi (Ht równy 40-45% przy dwóch lub więcej upustach krwi w odstępie co najmniej 4 tygodni w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym lub Ht $< 45\%$ przy co najmniej jednej flebotomii w ciągu 16 tygodni przed badaniem)^{##}; –oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowana zgodnie z kryteriami ELN; –stan sprawności 0, 1 lub 2 wg ECOG; 	<ul style="list-style-type: none"> –nieprawidłowa czynność wątroby lub nerek (określona na podstawie encefalopatii wątrobowej ≥ 2 stopnia, stężenia bilirubiny bezpośredniej ≥ 2 razy większego od górnej granicy normy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej $\geq 2,5 \times$ GGN lub szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej < 30 ml/min/1,73m² lub podczas dializy); –PLT $< 100 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $< 1 \times 10^9/l$; –zakażenia bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze lub wirusowe wymagające leczenia; –zaburzenia czynności przewodu pokarmowego mogące istotnie zmienić wchłanianie ruksolitynibu; –aktywny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonej śródniabłonkowej neoplazji szyjki macicy, raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, bez nawrotu przez 3 lata); –klinicznie istotna choroba serca; –postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie lub inne stany, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta; –wcześniejsza terapia pegylowanym IFN-α-2a w ciągu 5 tygodni od badania przesiewowego, wcześniejsza terapia P³² lub terapia inhibitorami JAK, trwające leczenie CYP3A4 podczas badania przesiewowego lub trwające/wcześniejsze uczestnictwo w badaniu eksperymentalnym w ciągu 30 dni od wizyty początkowej lub w ciągu 5 okresów półtrwania badanego leku; –ciąża lub karmienie piersią;
<p>[^] dane uzupełnione o informacje pochodzące ze strony clinicaltrials.gov;</p> <p>[#] dane uzupełnione o informacje pochodzące z protokołu badania;</p> <p>^{^^} pacjenci z Ht $< 40\%$ lub $> 45\%$ przechodzili okres kontroli hematokrytu przed randomizacją; pacjenci z Ht w zakresie 40% - 45% w ciągu 14 dni przed dniem 1 badania mogli przejść bezpośrednio do etapu randomizacji;</p> <p>^{##} pacjenci kwalifikujący się do badania z Ht $> 45\%$ zostali objęci okresem kontroli hematokrytu, aby uniknąć potencjalnej stronnicy - wymagany był Ht w zakresie 40% - 45% osiągnięty za pomocą flebotomii w ciągu 14 dni przed randomizacją;</p>		

4.2.1.4 Opis populacji

W randomizowanym badaniu klinicznym RESPONSE, do którego kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, ze zdiagnozowaną czerwienicą prawdziwą oraz u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, mediana wieku chorych mieściła się w zakresie 60 - 62 lat. Nieznaczną przewagę stanowiła płeć męska (65,8%). W badaniu przedstawiono charakterystykę pacjentów pod względem tolerancji wcześniejszego leczenia hydroksymocznikiem. Nieprawidłowa odpowiedź na terapię wystąpiła u około 46% pacjentów włączonych do badania, a pojawienie się niedopuszczalnych skutków ubocznych stwierdzono u 54% chorych. Niemal u wszystkich pacjentów (95,0%) stwierdzono obecność mutacji V617F genu *JAK2*. Historię zakrzepicy odnotowano u mniej niż połowy pacjentów (32,4%) włączonych do badania.

W badaniu RESPONSE-2 mediana wieku była wyższa niż w badaniu RESPONSE i wyniosła od 63 - 67 lat. Nieznaczną przewagę w badaniu stanowiła płeć męska (57,7%). U mniej niż połowy pacjentów włączonych do badania stwierdzono nieprawidłową odpowiedź na wcześniejsze leczenie hydroksymocznikiem (40,3%). Większość pacjentów (59,7%) doświadczyła niedopuszczalnych skutków ubocznych wynikających z terapii. Obecność mutacji V617F genu *JAK2* stwierdzono u niemal wszystkich pacjentów (94,6%) - dla 5 pacjentów obecność mutacji nie została potwierdzona przez centralne laboratorium. Historię zakrzepicy odnotowano u 26,2% chorych.

W badaniu RESPONSE, 13 ze 112 (11,6%) pacjentów i 13 z 75 (17,3%) chorych w badaniu RESPONSE-2, zrandomizowanych do ramienia BAT, było leczonych interferonem podczas fazy randomizowanej. Charakterystyka pacjentów włączonych do obu badań była zbliżona pomiędzy chorymi przyjmującymi w fazach randomizowanych ruksolitynib i interferon w ramach najlepszej dostępnej terapii. Odsetek mężczyzn w każdej z analizowanych grup był zbliżony i stanowił ponad 50%, z wyjątkiem pacjentów leczonych IFN w badaniu RESPONSE, gdzie mężczyźni stanowili 84,6% analizowanej grupy. Najmniejszy odsetek pacjentów (30,8%) wykazujących oporność na leczenie hydroksymocznikiem i największy odsetek chorych (69,2%) wykazujących brak tolerancji na terapię hydroksymocznikiem stanowili pacjenci leczeni interferonem w badaniu RESPONSE-2. U ponad 90% pacjentów leczonych ruksolitynibem, jak i interferonem, potwierdzono obecność mutacji V617F genu *JAK2*, z wyjątkiem chorych leczonych IFN w badaniu RESPONSE, gdzie u wszystkich pacjentów (100%) potwierdzono obecność mutacji. Największy odsetek pacjentów, u których potwierdzono historię zdarzeń zakrzepowo-zatorowych stanowili pacjenci leczeni ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (35,5%) oraz chorzy leczeni interferonem w badaniu RESPONSE-2 (30,8%). Wartości pozostałych parametrów takich jak średnie obciążenie allelem V617F oraz średnie wartości hematokrytu, płytek krwi i białych krwinek były zbliżone pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie chorych leczonych IFN w badaniu RESPONSE-2, największy odsetek pacjentów otrzymał ≥ 2 flebotomie w ciągu ostatnich 24 tygodni (92,3%).

Szczegółową charakterystykę populacji zakwalifikowanych badań przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z podziałem na główne przyczyny przedstawiono w Tab. 13, a odsetek pacjentów stosujących poszczególne leki wchodzące w skład terapii podstawowej w Tab. 14.

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Cecha	RESPONSE		RESPONSE-2	
	RUX (110)	BAT (112)	RUX (74)	BAT (75)
Wiek, mediana (IQR)	62,0 (34 - 90)	60,0 (33 - 84)	63 (54-71)	67 (61-74)
Płeć męska, n (%)	66 (60,0)	80 (71,4)	39 (52,7)	47 (62,7)
Mediana czasu od diagnozy, lata (IQR)	8,2 (0,5 - 36)	9,3 (0,5 - 23)	6,5 (2,9-10,7)	6,7 (3,2-10,6)
Mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia HU (IQR)	3,1 (<0,1-20,9) [#]	2,8 (<0,1-20,9) [#]	33,95 (6,80-79,31) ^{##}	42,61 (6,86-84,30) ^{##}
Nieprawidłowa odpowiedź na wcześniejsze leczenie HU, n (%)	51 (46,4)	51 (45,5)	30 (40,5)	30 (40,0)
Niedopuszczalne skutki uboczne wcześniejszego leczenia HU, n (%)	59 (53,6)	61 (54,5)	44 (59,5)	45 (60,0)
Splenomegalia	+		-	
Mutacja V617F JAK2, n (%)	104 (94,5)	107 (95,5)	72 (97,3) [*]	69 (92,0) [*]
Historia zakrzepicy, n (%)	39 (35,5)	33 (29,5)	21 (28,4)	18 (24,0)
Hematokryt %, średnia (SD)	43,6 (2,2) [^]	43,9 (2,2) [^]	42,8 (1,46) ^{**}	42,7 (1,44) ^{**}
Hematokryt %, mediana (IQR)	43,3 (39,2-50,5) [^]	44,0 (37,6-50,5) [^]	43,0 (41,7-44,0) ^{**}	42,7 (41,7-44,0) ^{**}
WBC, x10 ⁹ /l (SD)	17,6 (9,6)	19,0 (12,2)	12,0 (8,19)	13,0 (8,06)
PLT, x10 ⁹ /l (SD)	484,5 (323,3)	499,4 (318,6)	469,5 (295,96)	471,5 (350,38)
[#] mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia hydroksymocznikiem wyrażona w latach (IQR); ^{##} mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia hydroksymocznikiem wyrażona w miesiącach (IQR); [*] dla 5 pacjentów (2 leczonych RUX i 3 BAT), mutacja nie została potwierdzona przez centralne laboratorium; tych pacjentów nie uwzględniono w grupie chorych z obecną mutacją V617F genu JAK2; ^{**} kontrola hematokrytu przed randomizacją; [^] kontrola hematokrytu przed randomizacją; pacjenci, u których Ht wynosił od 40 - 45% w ciągu 14 dni przed wizytą dnia 1, mogli przystąpić do randomizacji, jednakże wartość początkowa Ht mogła być wyższa lub niższa; ^{^^} stan sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) znajduje się w zakresie od 0 - 5, przy czym 0 oznacza brak objawów, a wyższe liczby wskazują na rosnącą niepełnosprawność;				

Tab. 12 Charakterystyka pacjentów leczonych ruksolitynibem i interferonem w fazach randomizowanych badań RESPONSE i RESPONSE-2.

Parametr	RESPONSE		RESPONSE-2	
	RUX (n=110)	IFN (n=13)	RUX (n=74)	IFN (n=13)
Wiek, mediana (zakres)	62,0 (34 - 90)	61,0 (43 - 81)	63,0 (26 - 82)	70,0 (34 - 84)
Płeć męska, n (%)	66 (60,0)	11 (84,6)	39 (52,7)	8 (61,5)
Mediana czasu od diagnozy, miesiące (zakres)	98,45 (6,4 - 427,0)	85,00 (19,6 - 249,5)	78,3 (1,5 - 291,1)	78,0 (7,1 - 265,4)
Oporność na leczenie HU, n (%)	51 (46,4)	6 (46,2)	30 (40,5)	4 (30,8)
Brak tolerancji na leczenie HU, n (%)	59 (53,6)	7 (53,8)	44 (59,5)	9 (69,2)
Mutacja V617F genu JAK2, n (%)	104 (94,5)	13 (100,0)	72 (97,3)	12 (92,3)

Parametr	RESPONSE		RESPONSE-2	
	RUX (n=110)	IFN (n=13)	RUX (n=74)	IFN (n=13)
Historia wcześniejszych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, n (%)	39 (35,5)	3 (23,1)	21 (28,4)	4 (30,8)
Obciążenie allelem V617F > 0 na początku, średnia (SD)	76,24 (17,837)	79,31 (18,571)	56,03 (25,832)	63,99 (23,5)
Hematokryt %, średnia (SD)	43,58 (2,196)	43,75 (1,791)	42,8 (1,46)	42,5 (1,36)
WBC x10 ⁹ /L, średnia (SD)	17,62 (9,647)	19,14 (6,272)	12,0 (8,19)	16,7 (11,59)
PLT x10 ⁹ /L, średnia (SD)	484,50 (323,331)	569,85 (316,925)	469,5 (295,96)	610,3 (548,33)
≥ 2 flebotomie w ciągu ostatnich 24 tygodni, n (%)	76 (69,1)	6 (46,2)	58 (78,4)	12 (92,3)

Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	RESPONSE [#]		RESPONSE-2 [#]	
	RUX (110)	BAT (112) [^]	RUX (74)	BAT (75)
Przerwanie leczenia, n (%)	17 (15,5)	108 (96,4)	2 (2,7)	11 (14,7)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)				
Działania niepożądane	4 (3,6)	2 (1,8)	1	6*
Brak skuteczności	0	98 (87,5)	-	-
Progresja choroby	5 (4,5)	1 (0,9)	-	1
Decyzja pacjenta	6 (5,5)	5 (4,5)	-	1
Decyzja lekarza	2 (1,8)	2 (1,8)	-	1**
Wycofanie zgody	-	-	1	1
Zgon	-	-	-	1

[#] dane dotyczą liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie zgodnie z przydziałem randomizacyjnym w trakcie trwania 32 tyg. fazy randomizowanej w badaniu RESPONSE i 28 tyg. w badaniu RESPONSE-2;
[^] jeden pacjent wycofał zgodę i nie został poddany leczeniu w tym badaniu;
* 5 z 6 pacjentów, którzy przerwali leczenie terapią podstawową z powodu zaobserwowanych działań niepożądanych, rozpoczęło terapię ruksolitynibem;
** 1 pacjent rozpoczął leczenie ruksolitynibem w wyniku decyzji podjętej przez lekarza;

Tab. 14 Porównanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki wchodzące w skład najlepszej dostępnej terapii w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

BAT	RESPONSE	RESPONSE-2
	BAT (112)*	BAT (75)
HU, n (%)	66 (58,9)	37 (49,3)
brak leczenia, n (%)	17 (15,2)**	21 (28,0)
IFN/peg-IFN, n (%)	13 (11,6)	10 (13,3)
anagrelid, n (%)	8 (7,1)	-
więcej niż jedna standardowa terapia, n (%)	6 (5,4)	-
IMiDs, n (%)	5 (4,5)	-
pipobroman, n (%)	2 (1,8)	5 (6,6)
lenalidomide, n (%)	-	1 (1,3)
inne leczenie, n (%)	-	1 (1,3)

*1 pacjent został zrandomizowany, ale nie otrzymał leczenia;

BAT	RESPONSE	RESPONSE-2
	BAT (112)*	BAT (75)
<p>**pacjenci, którzy nie otrzymywali żadnego leku w ramach standardowej terapii, mogli zostać poddani flebotomii w celu kontroli Ht oraz otrzymywać małe dawki aspiryny, chyba że istniały przeciwwskazania do jej stosowania;</p> <p>HU - hydroksymocznik (ang. <i>hydroxyurea</i>); IFN/peg-IFN - interferon/pegylowany interferon (ang. <i>interferon/pegylated interferon</i>); IMiDs - leki immunomodulujące (ang. <i>immunomodulatory drug</i>);</p>		

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego RESPONSE oceniano odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu leczenia osiągnęli kontrolę hematokrytu, jak i zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowej. Kontrolę hematokrytu zdefiniowano jako brak kwalifikacji pacjenta do flebotomii pomiędzy 8 a 32 tygodniem i nie więcej niż jeden przypadek kwalifikacji do upustów krwi, który odnotowano pomiędzy randomizacją, a 8 tygodniem trwania badania. W ramach drugorzędowych punktów końcowych wyróżniono kluczowe punkty końcowe oraz inne drugorzędowe punkty końcowe. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wyróżniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy w 32. tygodniu i który utrzymywał się do 48 tygodnia trwania leczenia oraz oceniano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną w 32. tygodniu leczenia. Całkowita remisja hematologiczna zdefiniowana została jako osiągnięcie kontroli hematokrytu, wartość $PLT \leq 400 \times 10^9/l$ oraz wartość $WBC \leq 10 \times 10^9/l$.

W badaniu RESPONSE określono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi była ocena odsetka pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali wartość $WBC \leq 15 \times 10^9/l$, $PLT \leq 600 \times 10^9/l$, a zmiana w wyniku osiąganym w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 oraz inne eksploracyjne punkty końcowe, które szczegółowo przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 15).

Pierwszorzędowym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego RESPONSE-2 była ocena odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu trwania leczenia. Kontrola hematokrytu zdefiniowana została jako brak kwalifikacji pacjenta do flebotomii pomiędzy 8 a 28 tygodniem, przy czym kwalifikowalność do flebotomii wystąpiła tylko raz po randomizacji - przed 8 tygodniem trwania badania. Podobnie jak w badaniu RESPONSE, w RCT RESPONSE-2, w ramach drugorzędowych punktów końcowych wyróżniono kluczowe punkty końcowe oraz inne drugorzędowe punkty końcowe. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wymieniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną w 28. tygodniu. Całkowita remisja hematologiczna zdefiniowana została jako kontrola hematokrytu, wartość $WBC < 10 \times 10^9/l$, wartość $PLT \leq 400 \times 10^9/l$.

Wszystkie wskazane w badaniach punkty końcowe zestawiono w Tab. 15. Opis kwestionariuszy przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
RESPONSE*	–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu osiągnęli kontrolę hematokrytu, jak i	Kluczowe drugorzędowe pk: –odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy	–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali $WBC \leq 15 \times 10^9/l$;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
	<p>zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowej (brak kwalifikacji do flebotomii między 8 a 32 tygodniem i nie więcej niż jeden przypadek kwalifikacji między randomizacją, a 8 tygodniem);</p>	<p>punkt końcowy w 32. tygodniu i utrzymywał się do 48 tygodnia;</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną (definiowana jako kontrola Ht, $PLT \leq 400 \times 10^9/l$, $WBC \leq 10 \times 10^9/l$) w 32. tygodniu;</p> <p>Inne drugorzędowe pk:</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu osiągnęli zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej i byli wolni od progresji choroby przez 48 tygodni od momentu udokumentowania zmniejszenia objętości śledziony;</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną utrzymującą się przez ≥ 48 tygodni od momentu udokumentowania CHR;</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy osiągnęli niezależność od kwalifikacji do flebotomii utrzymującą się ≥ 48 tygodni od momentu, w którym udokumentowano niezależność od kwalifikacji do upustów krwi;</p> <p>–czas trwania odpowiedzi na pierwszorzędowy punkt końcowy;</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali pełną lub częściową odpowiedź kliniczno-hematologiczną (zmodyfikowane kryteria ELN);</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali pełną lub częściową odpowiedź kliniczno-hematologiczną utrzymującą się przez ≥ 48 tygodni;</p> <p>–czas trwania ogólnej odpowiedzi kliniczno-hematologicznej;</p> <p>–ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia oceniana przez monitorowanie częstotliwości, czasu trwania i nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zakrzepica żyły wrotnej, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica),</p>	<p>–odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali $PLT \leq 600 \times 10^9/l$;</p> <p>–zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 osiągnięta od wizyty początkowej do każdej wizyty, podczas której mierzona jest zmiana;</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie wyniku w kwestionariuszu MPN-SAF od wizyty początkowej do 32 tygodnia;</p> <p>–zmiana w punktacji poszczególnych objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF w 32. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej;</p> <p>–zmiana obciążenia allelem JAK2V617F osiągana od wartości początkowej do każdej wizyty, podczas której jest mierzona;</p> <p>–zmiana stężenia markerów cytokin/białek cytoplazmatycznych od poziomu wyjściowego do każdej wizyty, podczas której mierzona jest zmiana;</p> <p>–wpływ jednoczesnego stosowania leków, cech demograficznych i wyjściowej charakterystyki na farmakokinetykę;</p>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
		zmianę parametrów życiowych oraz parametrów biochemicznych;	
RESPONSE-2**	–odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu (brak kwalifikacji do flebotomii między 8 a 28 tygodniem, przy czym kwalifikowalność do flebotomii wystąpiła tylko raz po randomizacji i przed 8 tygodniem);	<p>Kluczowe drugorzędowe pk:</p> <p>–odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną (kontrola hematokrytu, WBC < 10 x 10⁹/l, PLT ≤ 400 x 10⁹/l) w 28. tygodniu;</p> <p>Inne drugorzędowe pk:</p> <p>–trwałość kontroli hematokrytu i całkowita remisja hematologiczna (odsetek pacjentów osiągających kontrolę hematokrytu i całkowitą remisję hematologiczną w 52 i 80 tygodniu);</p> <p>–zmiana kwalifikowalności do flebotomii w czasie;</p> <p>–zmiana poziomu hematokrytu w czasie;</p> <p>–zmiana długości śledziona;</p> <p>–zmiana stanu sprawności wg ECOG;</p> <p>–przeżycie wolne od transformacji choroby;</p> <p>–przeżycie całkowite;</p> <p>–bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane), w tym wystąpienie zakrzepicy i zmiana w wynikach zgłaszanych przez pacjenta od początku badania do 28 tygodnia (kwestionariusz MPN-SAF TSS, PSIS, EQ-5D-5L, WPAI, PGIC);</p>	–
*dane uzupełnione w oparciu o protokół badania;			
**dane uzupełniono o informacje pochodzące z rejestru clinicaltrials.gov (NCT02038036).			

Tab. 16 Zestawienie kwestionariuszy stosowanych do oceny wyników raportowanych przez pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy.

Kwestionariusz	Charakterystyka
EORTC QLQ-C30 (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)	Kwestionariusz ten jest przeznaczony do oceny jakości życia. Zawiera 30 pytań i jest podzielony na 5 funkcjonalnych domen opisujących stan fizyczny, stan emocjonalny, zdolności poznawcze, zdolność pełnienia określonej roli społecznej i aspekty socjalne. Obejmuje także ocenę ogólnego stanu zdrowia. Każdy z parametrów jest oceniany w skali od 0 (najgorsza wartość) do 100 (najlepsza wartość).
EQ-5D-5L (ang. <i>EQ-5D-5L questionnaire</i>)	Kwestionariusz ten jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru wyników zdrowotnych w szerokim zakresie schorzeń i terapii. Kwestionariusz składa się z dwóch części - opisowej oraz wizualnej skali analogowej. Część opisowa obejmuje ocenę jakości życia w następujących domenach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Każda kategoria ma 5 poziomów służących do opisanie utrudnień ze względu na stan zdrowia: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy oraz ekstremalne problemy. Część druga, tzw. EQ VAS (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)

	<p>kwestionariusza zawiera wizualną skalę analogową, za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia. Na podstawie uzyskanych danych istnieje możliwość wyliczenia pojedynczej wartości liczbowej, która opisuje stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-5D-5L index).</p>
<p>MPN-SAF TSS (ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i>)</p>	<p>Kwestionariusz składa się z 10 elementów i służy do oceny nasilenia objawów związanych z chorobą, w tym zmęczenia, wczesnej sytości, dyskomfortu w jamie brzusznej, braku aktywności, występowania nocnych potów, swędzenia, bólu kości, gorączki, utraty masy ciała oraz wpływu na koncentrację. Każdy element jest oceniany w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy możliwy do wyobrażenia). Wynik uzyskany w kwestionariuszu obliczany jest jako średnia nasilenia obserwowanych objawów, pomnożona przez 10 w celu uzyskania skali od 0 do 100. Co za tym idzie kwestionariusz ma zakres punktacji od 0 do 100.</p>
<p>PGIC (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>)</p>	<p>Kwestionariusz ten służy do oceny ogólnego odczucia zmiany i umożliwia określenie indywidualnie postrzeganego przez pacjenta stanu i ciężkości objawów klinicznych ocenianych poprzez odpowiedź na pytanie: „Czy ogólny stan zdrowia od początku zastosowania ocenianego leczenia uległ w Twojej ocenie: 1 – bardzo dużej poprawie, 2 – dużej poprawie, 3 – minimalnej poprawie, 4 – pozostał bez zmian, 5 – minimalnemu pogorszeniu, 6 – dużemu pogorszeniu czy też 7 – bardzo dużemu pogorszeniu”.</p>
<p>PSIS (ang. <i>Pruritus Symptom Impact Scale</i>)</p>	<p>Kwestionariusz służy do oceny nasilenia świądu oraz pozwala na określenie, jak uciążliwe było ono dla pacjenta w różnych przedziałach czasu. Pierwsze trzy pozycje zawarte w kwestionariuszu odnoszą się do obserwacji z ostatnich 7 dni, kolejne dwie pozycje dotyczą ostatnich 24 godzin. W kwestionariuszu obowiązuje skala 10-punktowa, gdzie 0 oznacza „brak świądu/w ogóle nie przeszkadza”, a 10 oznacza „świąd tak silny jak tylko można sobie wyobrazić/przeszkadza tak bardzo, jak tylko można sobie wyobrazić”. Ostatnie pytanie zawarte w kwestionariuszu dotyczy zaobserwowanej poprawy/pogorszenia świądu od początku leczenia.</p>
<p>WPAI (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>)</p>	<p>WPAI to kwestionariusz pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej. Składa się z 6 pytań dotyczących 4 domen: absenteizm (czas nieobecności w pracy), prezenteizm (pogorszenie funkcjonowania w pracy/zmniejszona efektywność w czasie pracy), utrata wydajności pracy (całkowity niekorzystny wpływ na pracę/absenteizm + prezenteizm) oraz pogorszenie wykonywania codziennych czynności. Poziom niekorzystnego wpływu choroby na każdą z domen jest oceniany w skali od 0 do 100%. Pytania zawarte w WPAI dotyczą: aktualnego zatrudnienia, liczby godzin nieobecności w pracy z powodu problemów zdrowotnych, liczby godzin nieobecności w pracy z innych powodów, liczby godzin rzeczywiście przepracowanych, stopnia, w jakim stan zdrowia wpływa na wydajność w czasie wykonywania pracy, stopnia, w jakim stan zdrowia wpływa na wykonywanie codziennych czynności niezwiązanych z pracą zarobkową. Niski wynik w podskalach WPAI wskazuje na poprawę wydajności pracy.</p>

4.3 Heterogeniczność badań

Do analizy włączono dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią - badanie RESPONSE i RESPONSE-2. Badania te nie podlegały zaślepieniu - badania otwarte (ang. *open-label*), w których zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Każde z badań dotyczyło populacji pacjentów z czerwonicy prawdziwą rozpoznaną zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (kryteria pochodzące z 2008 roku), opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami *European LeukemiaNet* oraz stanem sprawności 0 - 2 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa z najlepszą dostępną terapią planowano przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera (Bucher 1997). Porównanie pośrednie nie zostało

przeprowadzone, ponieważ w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria. W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (CONTINUATION-PV) porównujące stosowanie ropeginterferonu alfa-2b z najlepszą dostępną terapią u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Badanie CONTINUATION-PV nie zostało włączone do analizy ze względu na kryteria kwalifikacji pacjentów do badania PROUD-PV. Do badania kwalifikowano chorych leczonych hydroksymocznikiem przez mniej niż 3 lata, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz u których nie występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem, określona zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami *European LeukemiaNet*.

Włączone do opracowania badania przeprowadzono na populacjach o zbliżonej wielkości. W badaniu RESPONSE uczestniczyło 222 pacjentów - 110 chorych zrandomizowano do grupy ruksolitynibu, a 112 do grupy najlepszej dostępnej terapii. W badaniu RESPONSE-2 udział wzięło 149 pacjentów - 74 zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu i 75 do ramienia najlepszej dostępnej terapii.

Badania nieznacznie różniły się czasem trwania randomizowanych, otwartych faz. W badaniu RESPONSE okres obserwacji trwał 32 tyg., natomiast w badaniu RESPONSE-2 - 28 tyg. W obu włączonych do analizy badaniach pacjenci mogli przejść z leczenia najlepszą dostępną terapią na leczenie ruksolitynibem. W badaniu RESPONSE, zmiana leczenia na ruksolitynib była dopuszczalna jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub po upływie 32 tygodni ze względu na występujące objawy progresji choroby (tj. kwalifikacja do flebotomii lub progresja splenomegalii lub oba). W badaniu RESPONSE-2, wszyscy pacjenci zrandomizowani do ramienia BAT mogli przejść na leczenie ruksolitynibem, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub leczenie okazało się nieskuteczne.

Badania RESPONSE były zbliżone pod względem kryteriów włączenia. Do obu badań kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których potwierdzono diagnozę czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, oporność lub nietolerancję na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami ELN oraz stan sprawności 0 - 2 wg ECOG. Do badań włączano pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK oraz którzy byli zależni od flebotomii. W badaniu RESPONSE zależność od flebotomii została zdefiniowana jako dwie lub więcej flebotomie w ciągu 24 tygodni przed wizytą skryningową i co najmniej jedna flebotomia w ciągu 16 tygodni przed skryningiem. W badaniu RESPONSE-2 zależność od upustów krwi została zdefiniowana jako wartość Ht równa 40 - 45% przy dwóch lub więcej upustach krwi w odstępie co najmniej 4 tygodni w ciągu 24 tygodni przed wizytą skryningową lub Ht < 45% przy co najmniej jednej flebotomii w ciągu 16 tygodni przed badaniem. Istotną różnicę pomiędzy badaniami stanowiła splenomegalia. Do badania RESPONSE kwalifikowani byli pacjenci z powiększeniem śledziony (wyczuwalnym palpacyjnie lub nie) i objętością śledziony ≥ 450 cm³ (mierzoną za pomocą MRI lub CT), natomiast pacjenci włączeni do badania RESPONSE-2 nie mieli splenomegalii, a co za tym idzie poprawa w zmianie objętości śledziony w wyniku terapii ruksolitynibem nie była mierzona.

Wyjściowa charakterystyka populacji włączonych do obu badań nieznacznie się różniła. Mediana wieku pacjentów w badaniu RESPONSE była niewiele niższa - 62 lata w ramieniu RUX i 60 lat w ramieniu BAT w porównaniu do badania RESPONSE-2, w którym mediana wieku pacjentów zrandomizowanych do ramienia RUX została określona na 63 lata i 67 lat w ramieniu BAT. Odsetek mężczyzn w badaniu RESPONSE był wyższy niż w badaniu RESPONSE-2 (odpowiednio 65,8% vs 57,7%). Istotną różnicę pomiędzy populacjami włączonymi do badań

stanowiła mediana czasu od diagnozy czerwienicy prawdziwej, która była wyższa w badaniu RESPONSE niż w RESPONSE-2 - odpowiednio 8,2 lat ramię RUX i 9,3 lat ramię BAT vs 6,5 roku ramię RUX i 6,7 ramię BAT. Czas trwania wcześniejszego leczenia hydroksymocznikiem był dłuższy w ramieniu RUX w badaniu RESPONSE (3,1 lat), natomiast w badaniu RESPONSE-2 pacjenci zrandomizowani do ramienia BAT byli dłużej leczeni hydroksymocznikiem (3,6 lat). Większy odsetek pacjentów włączonych do badania RESPONSE wykazywał nieprawidłową odpowiedź na wcześniejsze leczenie HU w porównaniu do badania RESPONSE-2 - odpowiednio 45,9% vs 40,3%. Niedopuszczalne skutki uboczne wcześniejszego leczenia HU występowały u większego odsetka pacjentów włączonych do badania RESPONSE-2 niż RESPONSE - odpowiednio 59,7% vs 54,0%. U większej liczby pacjentów z badania RESPONSE odnotowano historię zakrzepicy - 32,4% vs 26,2% w badaniu RESPONSE-2.

W obu badaniach RESPONSE włączonych do analizy pacjenci przyjmowali podobne leczenie w ramach najlepszej dostępnej terapii. Największy odsetek pacjentów przyjmował hydroksymocznik (58,9% w badaniu RESPONSE vs 49,3% w badaniu RESPONSE-2) oraz brak leczenia (15,2% RESPONSE vs 28,0% RESPONSE-2). W badaniu RESPONSE pacjenci otrzymywali leczenie anagrelidem, lekami immunomodulującymi oraz więcej niż jedną standardową terapią w porównaniu do badania RESPONSE-2, gdzie leki te nie były stosowane - podawano lenalidomid oraz inne leczenie, które w badaniu RESPONSE nie były podawane.

Pomimo różnic pomiędzy badaniami, które nie stanowiły istotnego ograniczenia, zdecydowano się na przeprowadzenie metaanalizy skuteczności i bezpieczeństwa w sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym.

4.4 Wyniki faz randomizowanych badań RESPONSE

4.4.1 Analiza skuteczności

Skuteczność ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oceniono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy - RESPONSE oraz RESPONSE-2. W obu włączonych do analizy badaniach komparatorem dla ruksolitynibu była najlepsza dostępna terapia. Faza randomizowana badania RESPONSE trwała 32 tygodnie, badania RESPONSE-2 - 28 tygodni.

Analiza skuteczności przeprowadzona została w oparciu o punkty końcowe raportowane we włączonych do analizy randomizowanych badaniach klinicznych. Szczególną uwagę zwrócono na raportowane pierwszorzędowe punkty końcowe oraz kluczowe, drugorzędowe punkty końcowe. Analizę uzupełniono raportowanymi w badaniach innymi drugorzędowymi punktami końcowymi.

Dane dotyczące skuteczności ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem opisano na podstawie głównych publikacji każdego z badań - Vannucchi 2015 (RESPONSE) oraz Passamonti 2017 (RESPONSE-2). Dane dostępne w głównych publikacjach uzupełniono o informacje przedstawione w pozostałych opracowaniach dotyczących faz randomizowanych (Mesa 2016).

4.4.1.1 Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony

Pierwszorzędowym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego RESPONSE był złożony punkt końcowy dotyczący zarówno osiągnięcia kontroli hematokrytu, jak i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$, raportowany w 32. tygodniu terapii. Kontrolę

hematokrytu definiowano w badaniu jako brak kwalifikacji do flebotomii pomiędzy 8, a 32 tygodniem trwania badania i nie więcej niż jeden przypadek kwalifikacji do upustów krwi pomiędzy randomizacją, a 8 tygodniem obserwacji. Czas obserwacji równy 32 tygodnie odzwierciedla początkowe 8 tygodni plus dodatkowe 24 tygodnie leczenia. W badaniu przedstawiono także wyniki dla poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego.

W badaniu RESPONSE-2, pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło osiągnięcie kontroli hematokrytu. Definicja kontroli hematokrytu została określona jako brak kwalifikacji do flebotomii pomiędzy 8, a 28 tygodniem trwania badania, przy czym kwalifikacja do upustów krwi mogła wystąpić tylko raz - po randomizacji, a przed 8 tygodniem obserwacji. W badaniu nie oceniano zmniejszenia objętości śledziony ze względu na fakt, że do badania kwalifikowani byli pacjenci bez splenomegalii.

Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$

Prawdopodobieństwo wystąpienia złożonego punktu końcowego w 32. tygodniu terapii (RR=25,45; 95%CI: 3,51; 184,62; p=0,001), jak i jego utrzymanie w 48. tygodniu trwania badania (RR=21,38; 95%CI: 2,93; 156,23; p=0,003), było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu (wszyscy pacjenci) w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii. W trakcie analizy wyników pochodzących z 80-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano dwóch pacjentów leczonych ruksolitynibem, którzy w 32. tyg. osiągnęli odpowiedź na leczenie w związku z czym prawdopodobieństwo osiągnięcia kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ w grupie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii wzrosło.

Odsetek pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu, którzy osiągnęli złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był porównywalny wśród pacjentów, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź na leczenie hydroksymocznikiem (19,6%) oraz dla tych chorych, u których wystąpiły niedopuszczalne działania niepożądane związane z terapią HU (22,0%). Wśród pacjentów z wyjściową, wyczuwalną palpacyjnie splenomegalią, większy odsetek chorych z powiększeniem śledziony < 10 cm (26,8%) osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu do pacjentów, u których splenomegalia wyniosła ≥ 10 cm (10,8%). Spośród 23 pacjentów włączonych do badania, u których nie odnotowano wyczuwalnego powiększenia śledziony, ponad 22% chorych zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu do ani jednego pacjenta poddanego standardowej terapii.

Szczegółowe informacje dotyczące złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w Tab. 17.

Kontrola hematokrytu

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli hematokrytu w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=3,28; 95%CI: 2,38; 4,52; p < 0,00001; Tab. 18; Ryc. 4). Omiawiany punkt końcowy osiągnęło 61,4% pacjentów z grupy ruksolitynibu i 18,7% pacjentów z grupy najlepszej dostępnej terapii. Dane dotyczące bezwzględnej redukcji ryzyka przedstawiono w Tab. 18 oraz na Ryc. 5.

Zarówno u pacjentów, u których odnotowano nieprawidłową odpowiedź na leczenie hydroksymocznikiem, jak i chorych, u których wystąpiły niedopuszczalne zdarzenie niepożądane

związane z terapią HU, prawdopodobieństwo osiągnięcia kontroli hematokrytu było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (odpowiednio RR=3,20; 95%CI: 1,34; 7,62; p=0,009 i RR=3,41; 95%CI: 1,84; 6,33; p=0,000) w 28. tygodniu leczenia (Tab. 18).

Zmniejszenie objętości śledziony

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu (wszyscy pacjenci), jak i w grupie chorych bez wyczuwalnego powiększenia śledziony w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w 32. tygodniu leczenia (odpowiednio RR=42,76; 95%CI: 5,99; 305,32; p=0,000 i RR=16,50; 95%CI: 1,02; 266,59; p=0,048; Tab. 17).

Porównując skuteczność wszystkich leków stosowanych w ramach najlepszej dostępnej terapii, większy odsetek pacjentów (wszystkie leki) osiągnął kontrolę hematokrytu - 19,6% niż zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ - 0,9% chorych (Tab. 19).

Tab. 17 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE: złożony punkt końcowy kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$.

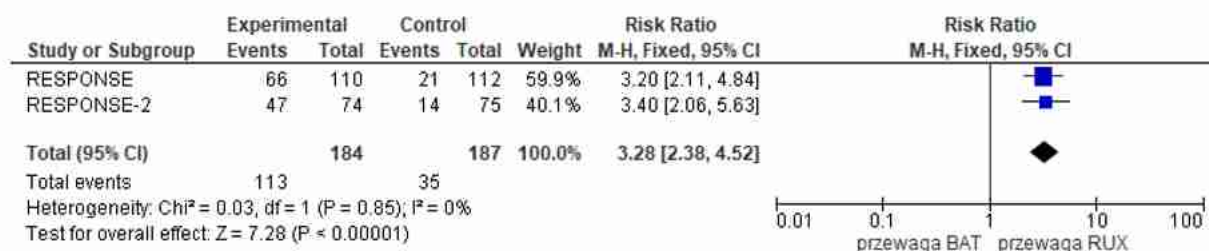
Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Wszyscy pacjenci									
32 tyg.	23	110	20,9	1	112	0,9	0,000	23,42 (3,22; 170,43) p=0,002	0,20 (0,12; 0,28) p=0,000
32 tyg.*	25	110	22,7	1	112	0,9	0,000	25,45 (3,51; 184,62) p=0,001	0,22 (0,14; 0,30) p=0,000
48 tyg.**	21	110	19,1	1	112	0,9	0,000	21,38 (2,93; 156,23) p=0,003	0,18 (0,11; 0,26) p=0,000
32 tyg.^	42	110	38,2	1	112	0,9	0,000	42,76 (5,99; 305,32) p=0,000	0,37 (0,28; 0,47) p=0,000
Brak wyczuwalnej splenomegalii^^									
32 tyg.	2	9	22,2	0	14	0,0	0,065	7,50 (0,40; 140,33) p=0,178	0,00 (-0,28; 0,28) p=1,000
32 tyg.^	5	9	55,6	0	14	0,0	0,002	16,50 (1,02; 266,59) p=0,048	0,00 (-0,32; 0,32) p=1,000
Nieprawidłowa odpowiedź na HU^^									
32 tyg.	10	51	19,6	nd					
Niedopuszczalne AE po HU^^									
32 tyg.	13	59	22,0	nd					
Wyczuwalna splenomegalia < 10 cm^^									
32 tyg.	19	71	26,8	nd					
Wyczuwalna splenomegalia ≥ 10 cm^^									
32 tyg.	4	37	10,8	nd					
* dane uzupełnione na podstawie publikacji Verstovsek 2016, gdzie podczas analizy danych pochodzących z 80-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 2 pacjentów z gr. RUX osiągających odpowiedź na leczenie w 32. tyg. terapii;									
** kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony, które zostało utrzymane w 48 tyg. trwania badania;									
^ dotyczy składowej złożonego punktu końcowego - zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$;									
^^ dotyczy pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, u których podczas włączania do badania odnotowano wymienione cechy;									

Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
BAT - najlepsza dostępna terapia; HU - hydroksymocznik; RUX - ruksolitynib;									

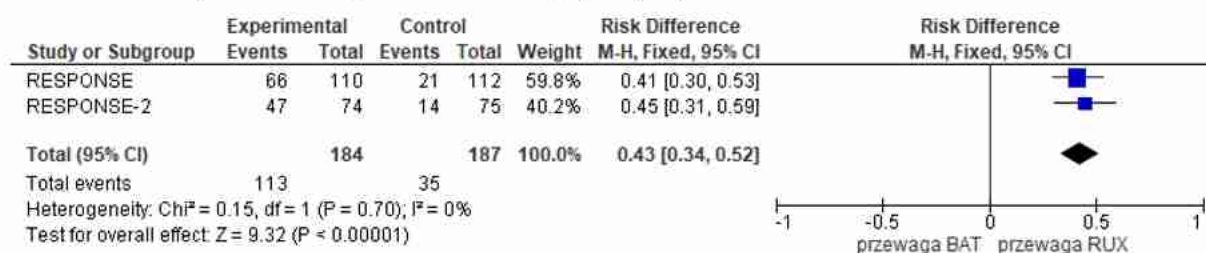
Tab. 18 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: kontrola hematokrytu.

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Wszyscy pacjenci										
RESPONSE	32 tyg.	66	110	60,0	22	112	19,6	0,000	3,05 (2,04; 4,58) p=0,000	0,40 (0,29; 0,52) p=0,000
	32 tyg.*	66	110	60,0	21	112	18,8	0,000	3,20 (2,11; 4,84) p=0,000	0,41 (0,30; 0,53) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	46	74	62,2	14	75	18,7	0,000	3,33 (2,01; 5,52) p=0,000	0,43 (0,29; 0,58) p=0,000
	28 tyg.**	47	74	63,5	14	75	18,7	0,000	3,40 (2,06; 5,63) p=0,000	0,45 (0,31; 0,59) p=0,000
Metaanaliza (fixed effect model)#									3,28 (2,38; 4,52) p < 0,00001	0,43 (0,34; 0,52) p < 0,00001
# metaanaliza została przeprowadzona w oparciu o dane z publikacji Verstovsek 2016 i Griesshammer 2018;										
Brak wyczuwalnej splenomegalii^										
RESPONSE	32 tyg.	4	9	44,4	2	14	14,3	0,108	3,11 (0,71; 13,62) p=0,132	-0,14 (-0,52; 0,23) p=0,453
Nieprawidłowa odpowiedź na HU										
RESPONSE-2	28 tyg.	16	30	53,3	5	30	16,7	0,003	3,20 (1,34; 7,62) p=0,009	0,37 (0,14; 0,59) p=0,001
Niedopuszczalne AE po HU										
RESPONSE-2	28 tyg.	30	44	68,2	9	45	20,0	0,000	3,41 (1,84; 6,33) p=0,000	0,48 (0,30; 0,66) p=0,000
* dane uzupełnione na podstawie publikacji Verstovsek 2016, gdzie podczas analizy danych pochodzących z 80-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 1 pacjenta z gr. BAT, u którego przeprowadzono flebotomię w 8 tyg. badania;										
** dane uzupełnione na podstawie publikacji Griesshammer 2018, gdzie podczas analizy danych pochodzących z 80-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 1 pacjenta z gr. RUX osiągającego odpowiedź na leczenie;										
^ dotyczy pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, u których podczas włączania do badania nie odnotowano wyczuwalnego powiększenia śledziony;										
BAT - najlepsza dostępna terapia; HU - hydroksymocznik; RUX - ruksolitynib;										

Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).

Tab. 19 Porównanie skuteczności leków stosowanych w ramach najlepszej dostępnej terapii w badaniu RESPONSE: kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 32. tygodniu.

Lek	Kontrola hematokrytu			Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$			
	n	N	%	n	N	%	
Wszystkie leki		22	112*	19,6	1	112*	0,9
HU		15	66	22,7	1	66	1,5
IFN/peg-IFN		4	13	30,8	0	13	0,0
Anagrelid		1	8	12,5	0	8	0,0
Pipobroman		1	2	50,0	0	2	0,0
IMiDs		0	5	0,0	0	5	0,0
Brak leczenia**		1	17	5,9	0	17	0,0

* jeden pacjent z gr. BAT został poddany randomizacji, ale nie otrzymał leczenia;

** pacjenci, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia w ramach standardowej terapii mogli zostać poddani flebotomi w celu kontroli hematokrytu lub otrzymywać małe dawki aspiryny, o ile nie było przeciwwskazań do jej stosowania;

HU - hydroksymocznik (ang. *hydroxyurea*); IFN/peg-IFN - interferon/pegyłowany interferon (ang. *interferon/pegylated interferon*); IMiDs - leki immunomodulujące (ang. *immunomodulatory drug*);

4.4.1.2 Całkowita remisja hematologiczna

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w obu randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do opracowania (RESPONSE, RESPONSE-2) było osiągnięcie całkowitej remisji hematologicznej (ang. *complete hematological remission*, CHR). W obu badaniach definicja całkowitej remisji hematologicznej była podobna i odnosiła się do pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematologiczną w 32. tygodniu (RESPONSE) lub w 28. tygodniu (RESPONSE-2) leczenia oraz $PLT \leq 400 \times 10^9/l$ i $WBC \leq 10 \times 10^9/l$.

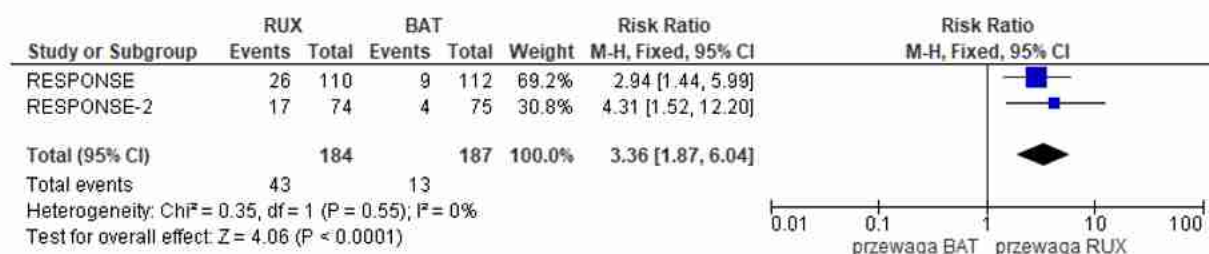
Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=3,36; 95%CI: 1,87; 6,04; $p < 0,0001$; Tab. 20; Ryc. 6). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 23,4% pacjentów z grupy ruksolitynibu i 7% z grupy najlepszej dostępnej terapii. Dane dotyczące bezwzględnej redukcji ryzyka przedstawiono w Tab. 20 oraz na Ryc. 7.

U pacjentów, u których wystąpiły niedopuszczalne zdarzenie niepożądane związane z terapią HU, prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=3,07; 95%CI: 1,07; 8,79; $p=0,037$) w 28. tygodniu leczenia (Tab. 20).

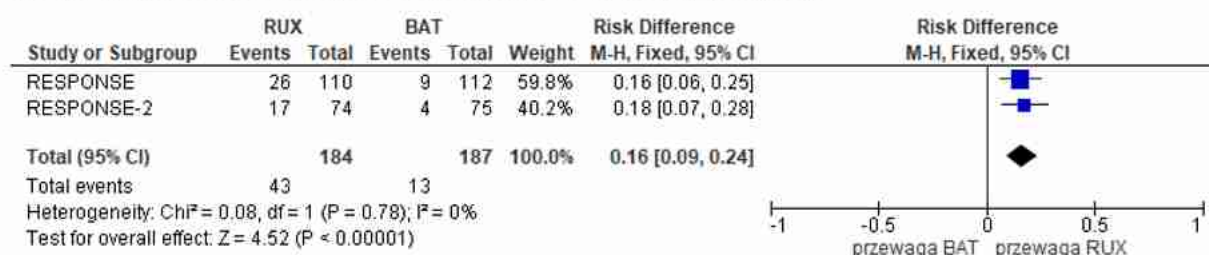
Tab. 20 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: całkowita remisja hematologiczna.

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Wszyscy pacjenci										
RESPONSE	32 tyg.	26	110	23,6	10	112	8,9	0,003	2,65 (1,34; 5,23) p=0,005	0,15 (0,05; 0,24) p=0,003
	32 tyg.*	26	110	23,6	9	112	8,0	0,001	2,94 (1,44; 5,99) p=0,003	0,16 (0,06; 0,25) p=0,001
RESPONSE-2	28 tyg.	17	74	23,0	4	75	5,3	0,002	4,31 (1,52; 12,20) p=0,006	0,18 (0,07; 0,28) p=0,001
Metaanaliza (fixed effect model) [#]									3,36 (1,87; 6,04) p < 0,0001	0,16 (0,09; 0,24) p < 0,00001
Nieprawidłowa odpowiedź na HU										
RESPONSE-2	28 tyg.	5	30	16,7	0	30	0,0	0,020	11,00 (0,64; 190,54) p=0,099	0,17 (0,03; 0,31) p=0,021
Niedopuszczalne AE po HU										
RESPONSE-2	28 tyg.	12	44	27,3	4	45	8,9	0,024	3,07 (1,07; 8,79) p=0,037	0,18 (0,03; 0,34) p=0,021
* dane uzupełnione na podstawie publikacji Verstovsek 2016, gdzie podczas analizy danych pochodzących z 80-tygodniowego okresu obserwacji odnotowano 1 pacjenta z gr. BAT, u którego przeprowadzono flebotomię w 8 tyg. badania;										
[#] metaanaliza została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące z publikacji Verstovsek 2016 i Passamonti 2017;										

Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.3 Zmiana kwalifikacji do flebotomii w czasie

Innym drugorzędowym punktem końcowym obu randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania była zmiana kwalifikacji do flebotomii w czasie - liczba flebotomii wykonanych w ciągu 32 tyg. (RESPONSE) i 28 tyg. (RESPONSE-2) trwania badania. W obu

włączonych do analizy badaniach, kwalifikowalność do flebotomii zdefiniowano jako wartość Ht > 45%, która była o co najmniej 3 punkty procentowe wyższa od wartości wyjściowej lub Ht > 48%.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia liczby flebotomii równej 0 (braku konieczności flebotomii) w grupie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=2,09; 95%CI: 1,72; 2,54; $p < 0,00001$; Tab. 21; Ryc. 8). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 80,6% pacjentów z grupy ruksolitynibu i 38,6% pacjentów z grupy najlepszej dostępnej terapii. Dane dotyczące bezwzględnej redukcji ryzyka przedstawiono w Tab. 21 oraz na Ryc. 9.

Odsetek pacjentów poddawanych zabiegom flebotomii pomiędzy 8, a 32 tygodniem leczenia był niższy w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii. Łącznie 19,8% pacjentów w grupie RUX i 62,4% chorych w grupie BAT przeszło przynajmniej jeden zabieg flebotomii, a 2,8% (RUX) i 20,2% (BAT) przeszło trzy lub więcej zabiegów upuszczania krwi. Odsetek pacjentów poddawanych zabiegom flebotomii pomiędzy rozpoczęciem leczenia, a 28 tygodniem był niższy w grupie ruksolitynibu (19% pacjentów) w porównaniu do grupy najlepszej dostępnej terapii (60,0%). Około 18% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 37% leczonych terapią standardową miało jedną lub dwie flebotomie, przy czym znacznie mniej pacjentów w grupie RUX (1%) otrzymało więcej niż dwie flebotomie w porównaniu do grupy BAT (23%).

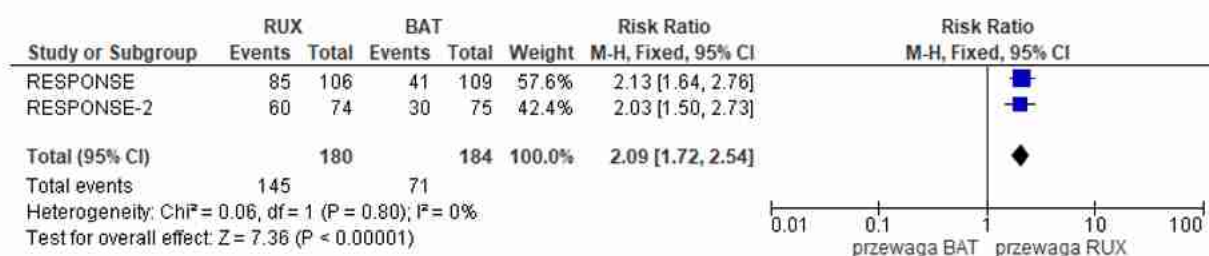
Tab. 21 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmiana kwalifikacji do flebotomii.

Badanie*	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
0 flebotomii										
RESPONSE	32 tyg.	85	106	80,2	41	109	37,6	0,000	2,13 (1,64; 2,76) p=0,000	0,43 (0,31; 0,54) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	60	74	81,1	30	75	40,0	0,000	2,03 (1,50; 2,73) p=0,000	0,41 (0,27; 0,55) p=0,000
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)									2,09 (1,72; 2,54) p < 0,00001	0,42 (0,33; 0,51) p < 0,00001
1-2 flebotomie										
1 flebotomia										
RESPONSE	32 tyg.	14	106	13,2	31	109	28,4	0,006	0,46 (0,26; 0,82) p=0,009	-0,15 (-0,26; -0,05) p=0,005
2 flebotomie										
RESPONSE	32 tyg.	4	106	3,8	15	109	13,8	0,010	0,27 (0,09; 0,80) p=0,018	-0,10 (-0,17; -0,03) p=0,008
1-2 flebotomie										
RESPONSE-2	28 tyg.	13	74	17,6	28	75	37,3	0,007	0,47 (0,27; 0,84) p=0,010	-0,20 (-0,34; -0,06) p=0,006
3-4 flebotomie										
≥ 3 flebotomie										
RESPONSE	32 tyg.	3	106	2,8	22	109	20,2	0,000	0,14 (0,04; 0,45) p=0,001	-0,17 (-0,26; -0,09) p=0,000
3-4 flebotomie										

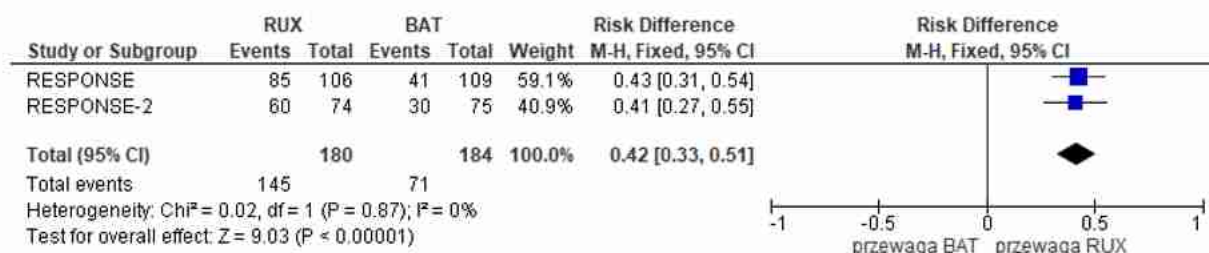
Badanie*	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
RESPONSE-2	28 tyg.	1	74	1,4	14	75	18,7	0,000	0,07 (0,01; 0,54) p=0,010	-0,17 (-0,27; -0,08) p=0,000
> 4 flebotomie										
RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,0	3	75	4,0	0,082	0,14 (0,01; 2,75) p=0,199	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,121

*dane dotyczą pacjentów z badania RESPONSE, którzy nie przerwali leczenia zgodnego z randomizacją przed 8 tygodniem;

Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: 0 flebotomii. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: 0 flebotomii. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.4 Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

4.4.1.4.1 Nasilenie objawów związanych z chorobą (MPN-SAF TSS)

W obu włączonych do analizy badaniach oceniono częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MPN-SAF o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego w 32. tygodniu (RESPONSE) i w 28. tygodniu (RESPONSE-2) leczenia.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała dużą heterogeniczność badań (I²=84%). Wyniki przedstawiono poglądowo w aneksie 9.19 (Ryc. 88 i Ryc. 89).

W badaniu RESPONSE przedstawiono dane dotyczące zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ w klastrze objawów związanych z cytokinami (zmęczenie, świąd, bóle mięśni, poty nocne, pocenie po przebudzeniu), nadlepkością (problemy ze wzrokiem, zawroty głowy, problemy z koncentracją, bóle głowy, drętwienie lub mrowienie w dłoniach lub stopach, dzwonięcie w uszach, zaczerwienienie skóry) oraz splenomegalią (dyskomfort w jamie brzusznej i wczesna sytość). Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią dla każdego z trzech klastrów - RR=5,65; 95%CI: 2,98; 10,70; p=0,000 (klaster cytokinowy), RR=2,93; 95%CI: 1,52;

5,64; $p=0,001$ (klaster nadlepkości) oraz $RR=3,66$; 95%CI: 2,11; 6,35; $p=0,000$ (klaster splenomegalii) (Tab. 22).

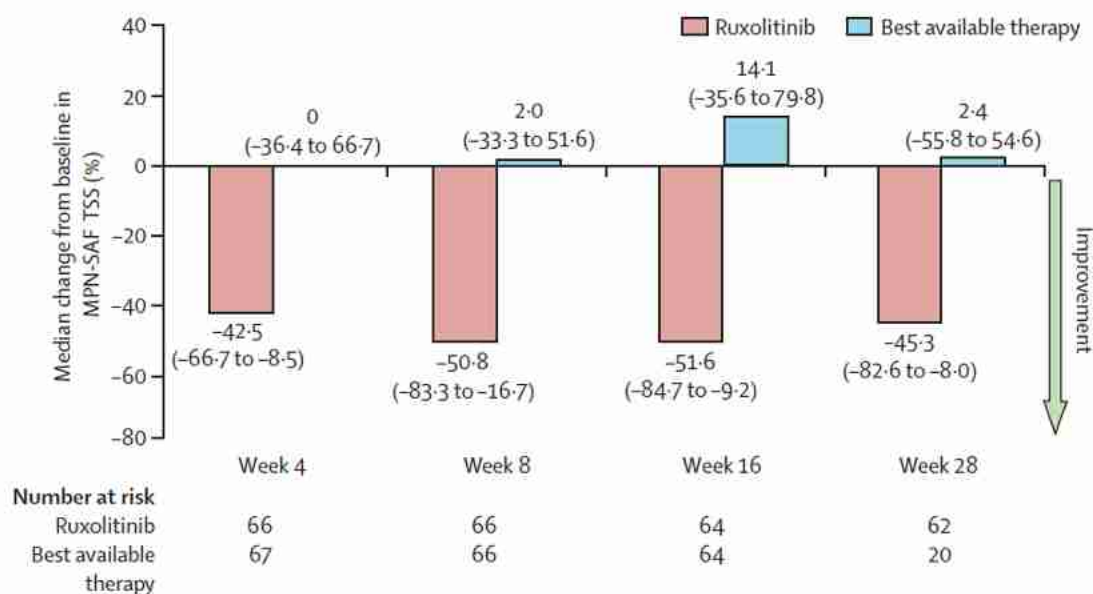
Medianę zmiany TSS w grupie ruksolitynibu i w grupie najlepszej dostępnej terapii przedstawiono w badaniu RESPONSE-2 (Passamonti 2017) wyłącznie dla grupy pacjentów, dla których były dostępne wartości TSS na początku i po 28 tygodniach badania. Mediana zmiany w 28. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej (przy której ujemne wyniki wskazują na poprawę) wyniosła -45,3% (IQR -82,6% do -8,0%) dla pacjentów leczonych ruksolitynibem i 2,4% (IQR -55,8% do 54,6%) dla pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią. Poprawę w zmniejszeniu objawów związanych z chorobą obserwowano podczas każdej wizyty kontrolnej u pacjentów leczonych ruksolitynibem, a nieznaczne pogorszenie u chorych leczonych standardową terapią. Redukcja TSS po podaniu ruksolitynibu była szybka i została zaobserwowana już w 4 tyg. leczenia w porównaniu do redukcji TSS w grupie BAT, gdzie w 4 tyg. TSS wzrosło i utrzymywało tendencję wzrostową do 28 tyg. (Ryc. 10).

Medianę zmiany nasilenia objawów w 32. tyg. leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych, przedstawiono w badaniu RESPONSE, w grupie ruksolitynibu i w grupie najlepszej dostępnej terapii, dla każdego z 14 odnotowanych w kwestionariuszu objawów. Do analizy włączono pacjentów, dla których dostępne były wartości nasilenia objawów na początku i po 32 tyg. leczenia. Chorzy leczeni ruksolitynibem zgłaszali redukcję niemal wszystkich 14 odnotowanych w kwestionariuszu objawów, podczas gdy u pacjentów leczonych standardową terapią zaobserwowano nasilenie większości objawów (Ryc. 11).

Tab. 22 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$.

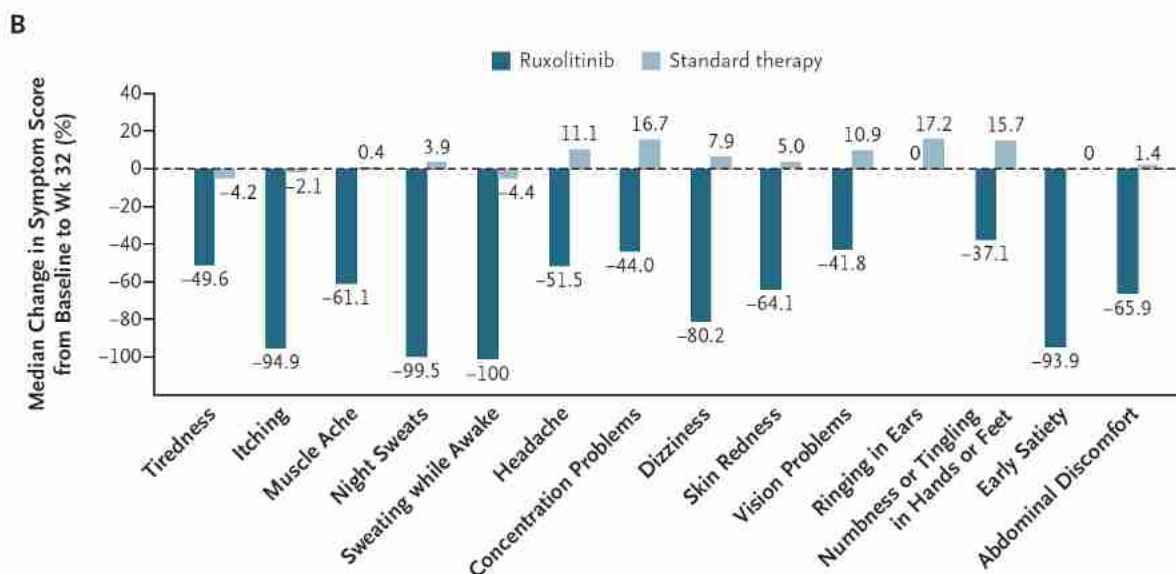
Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Wszystkie domeny kwestionariusza										
RESPONSE	32 tyg.	36	74	48,6	4	81	4,9	0,000	9,85 (3,68; 26,35) $p=0,000$	0,44 (0,31; 0,56) $p=0,000$
RESPONSE-2	28 tyg.	29	64	45,3	5	22	22,7	0,062	1,99 (0,88; 4,51) $p=0,098$	0,23 (0,01; 0,44) $p=0,038$
Metaanaliza (random effect model)									4,33 (0,86; 21,74) $p=0,08$	0,35 (0,14; 0,55) $p=0,0008$
Klaster objawów związanych z cytokinami										
RESPONSE	32 tyg.	47	74	63,5	9	80	11,3	0,000	5,65 (2,98; 10,70) $p=0,000$	0,52 (0,39; 0,65) $p=0,000$
Klaster objawów związanych z nadlepkością										
RESPONSE	32 tyg.	26	71	36,6	10	80	12,5	0,001	2,93 (1,52; 5,64) $p=0,001$	0,24 (0,11; 0,37) $p=0,000$
Klaster objawów związanych ze splenomegalią										
RESPONSE	32 tyg.	39	63	61,9	12	71	16,9	0,000	3,66 (2,11; 6,35) $p=0,000$	0,45 (0,30; 0,60) $p=0,000$

Ryc. 10 Mediana zmiany w MPN-SAF TSS (wszystkie domeny) w badaniu RESPONSE-2 obserwowana od rozpoczęcia leczenia do 28 tygodnia (Passamonti 2017).



* wartości ujemne wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów

Ryc. 11 Mediana zmiany w kwestionariuszu MPN-SAF (poszczególne domeny) w badaniu RESPONSE obserwowana w 32. tygodniu leczenia (Vannucchi 2015).



* wartości ujemne wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów

4.4.1.4.2 Nasilenie świądu (PSIS)

W obu włączonych do opracowania randomizowanych badaniach klinicznych RESPONSE i RESPONSE-2, z wykorzystaniem kwestionariusza PSIS (ang. *Pruritus Symptom Impact Scale*), oceniano nasilenie świądu oraz określano, jak uciążliwe było ono dla pacjenta w różnych przedziałach czasu. Raportowano zmianę wartości osiąganą w kwestionariuszu PSIS w 32. tyg. (RESPONSE) i 28. tyg. (RESPONSE-2) leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Kwestionariusz zawierał 5 pozycji, z których pierwsze trzy pozycje odnoszą się do obserwacji

z ostatnich 7 dni, kolejne dwie pozycje dotyczą ostatnich 24 godzin. Wartości ujemne wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów.

W 32. tyg. w badaniu RESPONSE, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza PSIS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię brak zmiany lub pogorszenie. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 2,2 w domenie określającej jak silny był świąd związany z czerwienicą prawdziwą występujący w ciągu ostatnich 7 dni. W 28. tyg. w badaniu RESPONSE-2, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza PSIS, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię brak zmiany lub pogorszenie. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 3,38 w domenie określającej jak silny był świąd związany z czerwienicą prawdziwą występujący w ciągu ostatnich 7 dni (Tab. 23).

Prawdopodobieństwo wystąpienia bardzo dużej poprawy w kwestionariuszu PSIS jest istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=4,55; 95%CI: 1,57; 13,19; p=0,005; Tab. 24) w 28. tyg. leczenia.

Tab. 23 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmiana w kwestionariuszu PSIS.

Domena kwestionariusza PSIS	Czas obserwacji	Średnia zmiana w ramieniu RUX*	Średnia zmiana w ramieniu BAT*
Jak silne było swędzenie związane z PV w ciągu ostatnich 7 dni?			
RESPONSE	32 tyg.	-2,2	0
RESPONSE-2	28 tyg.	-3,28	0,1
Jak bardzo dokuczalo ci swędzenie związane z PV w ciągu ostatnich 7 dni?			
RESPONSE	32 tyg.	-2,0	0
RESPONSE-2	28 tyg.	-2,93	0,1
W jakim stopniu świąd związany z PV przeszkadzał w codziennym życiu w ciągu ostatnich 7 dni?			
RESPONSE	32 tyg.	-1,5	0,3
RESPONSE-2	28 tyg.	-2,4	-0,9
Jak bardzo dokuczalo ci swędzenie związane z PV w ciągu ostatnich 24 godzin?			
RESPONSE	32 tyg.	-1,9	-0,1
RESPONSE-2	28 tyg.	-2,73	0,14
W jakim stopniu świąd związany z PV przeszkadzał w codziennym życiu w ciągu ostatnich 7 dni?			
RESPONSE	32 tyg.	-1,4	0,3
RESPONSE-2	28 tyg.	-2,23	0,2
Zmiana świądu związanego z PV od momentu rozpoczęcia leczenia			
RESPONSE-2	28 tyg.	-1,76	-0,23
* dotyczy pacjentów z dostępnymi wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu PSIS na początku badania, jak i w 32. tyg. (RESPONSE) i 28 tyg. (RESPONSE-2); pacjenci odpowiadali na każde pytanie w skali od 0 (wcale nie) do 10 (najgorsze, co można sobie wyobrazić);			

Tab. 24 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana w kwestionariuszu PSIS.

Zmiana w PSIS	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
RESPONSE-2										
Bardzo duża lub duża poprawa*	4 tyg.	27	52	51,9	11	63	17,5	0,000	2,97 (1,64; 5,40) p=0,000	0,34 (0,18; 0,51) p=0,000
	8 tyg.	34	54	63,0	10	60	16,7	0,000	3,78 (2,07; 6,89) p=0,000	0,46 (0,30; 0,62) p=0,000
	16 tyg.	28	48	58,3	11	62	17,7	0,000	3,29 (1,83; 5,91) p=0,000	0,41 (0,24; 0,57) p=0,000
	28 tyg.	28	41	68,3	3	20	15,0	0,000	4,55 (1,57; 13,19) p=0,005	0,53 (0,32; 0,74) p=0,000
* definicja bardzo dużej lub dużej poprawy nie została podana;										

4.4.1.4.3 Ogólne odczucie zmiany (PGIC)

W obu włączonych do opracowania randomizowanych badaniach klinicznych RESPONSE i RESPONSE-2, z wykorzystaniem kwestionariusza PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*), oceniano ogólne odczucie zmiany przez pacjenta. Raportowano zmianę wartości osiąganą w kwestionariuszu PGIC w 32. tyg. (RESPONSE) i 28. tyg. (RESPONSE-2) leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej. Pacjenci odpowiadali na pytanie, czy ogólny stan zdrowia od początku zastosowania ocenianego leczenia uległ w ich odczuciu zmianie. Następnie chorzy oceniali zaobserwowaną zmianę przydzielając wartość od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie).

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia bardzo dużej poprawy (RR=12,32; 95%CI: 4,82; 31,49; p < 0,00001; Tab. 25; Ryc. 12) oraz dużej poprawy (RR=4,72; 95%CI: 2,75; 8,10; p < 0,00001; Tab. 25; Ryc. 14) w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii. Minimalne pogorszenie występowało istotnie rzadziej w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=0,11; 95%CI: 0,03; 0,48; p=0,003; Tab. 25; Ryc. 20).

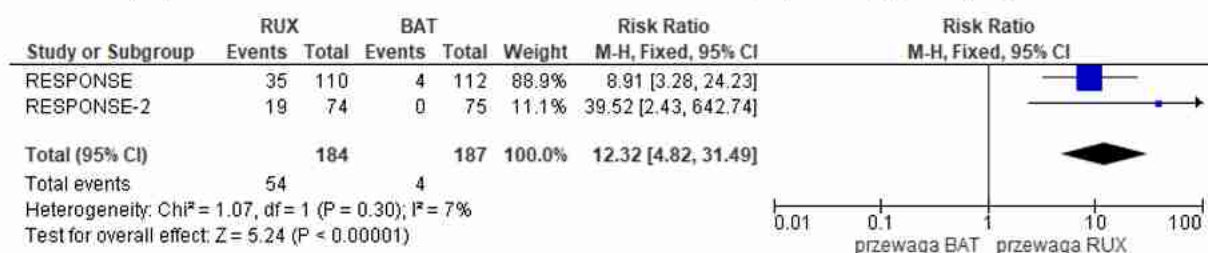
W badaniu RESPONSE-2, wystąpienie bardzo dużej lub dużej poprawy raportowano po upływie 4 tyg. leczenia, a wraz z upływem czasu leczenia, liczba chorych osiągających bardzo dużą lub dużą poprawę w kwestionariuszu PGIC rosta. Prawdopodobieństwo wystąpienia bardzo dużej lub dużej poprawy było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii po 4 tyg. leczenia (RR=4,05; 95%CI: 2,00; 8,21; p=0,000), a po upływie 28 tyg. terapii wzrosło (RR=11,15; 95%CI: 4,22; 29,47; p=0,000; Tab. 25).

Tab. 25 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmiana w kwestionariuszu PGIC.

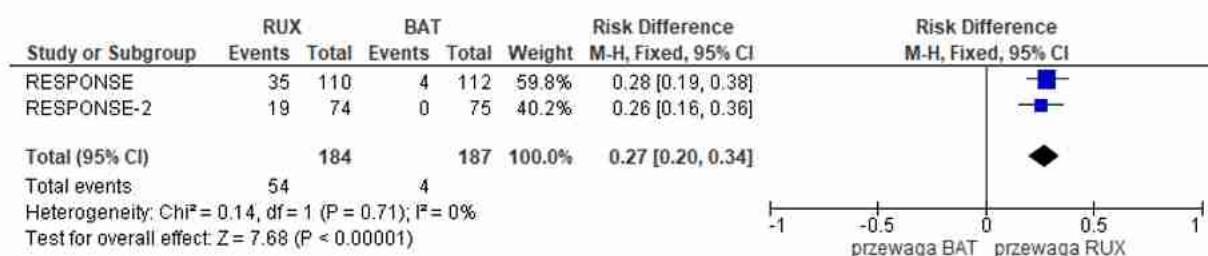
Zmiana w kwestionariuszu PGIC*	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Bardzo duża poprawa										
RESPONSE	32 tyg.	35	110	31,8	4	112	3,6	0,000	8,91 (3,28; 24,23) p=0,000	0,28 (0,19; 0,38) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	19	74	25,7	0	75	0,0	0,000	39,52 (2,43; 642,77) p=0,010	0,26 (0,16; 0,36) p=0,000

Zmiana w kwestionariuszu PGIC*	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)									12,32 (4,82; 31,49) p < 0,00001	0,27 (0,20; 0,34) p < 0,00001
Duża poprawa										
RESPONSE	32 tyg.	40	110	36,4	10	112	8,9	0,000	4,07 (2,15; 7,73) p=0,000	0,27 (0,17; 0,38) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	25	74	33,8	4	75	5,3	0,000	6,33 (2,32; 17,31) p=0,000	0,28 (0,17; 0,40) p=0,000
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)									4,72 (2,75; 8,10) p < 0,00001	0,28 (0,20; 0,36) p < 0,00001
Minimalna poprawa										
RESPONSE	32 tyg.	12	110	10,9	24	112	21,4	0,034	0,51 (0,27; 0,97) p=0,039	-0,11 (-0,20; -0,01) p=0,031
RESPONSE-2	28 tyg.	11	74	14,9	5	75	6,7	0,106	2,23 (0,81; 6,10) p=0,119	0,08 (-0,02; 0,18) p=0,104
Metaanaliza (<i>random effect model</i>)									1,01 (0,24; 4,29) p=0,99	-0,01 (-0,20; 0,17) p=0,90
Brak zmiany										
RESPONSE	32 tyg.	7	110	6,4	47	112	42,0	0,000	0,15 (0,07; 0,32) p=0,000	-0,36 (-0,46; -0,25) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	9	74	12,2	14	75	18,7	0,272	0,65 (0,30; 1,41) p=0,278	-0,07 (-0,18; 0,05) p=0,269
Metaanaliza (<i>random effect model</i>)									0,31 (0,07; 1,34) p=0,12	-0,21 (-0,50; 0,07) p=0,15
Minimalne pogorszenie										
RESPONSE	32 tyg.	1	110	0,9	15	112	13,4	0,000	0,07 (0,01; 0,51) p=0,009	-0,12 (-0,19; -0,06) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	1	74	1,4	3	75	4,0	0,317	0,34 (0,04; 3,17) p=0,342	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,314
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)									0,11 (0,03; 0,48) p=0,003	-0,09 (-0,13; -0,04) p=0,0002
Duże pogorszenie										
RESPONSE	32 tyg.	0	110	0,0	4	112	3,6	0,045	0,11 (0,01; 2,08) p=0,142	-0,04 (-0,07; 0,00) p=0,066
RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
Bardzo duże pogorszenie										
RESPONSE	32 tyg.	0	110	0,0	0	112	0,0	-	-	-
RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
Bardzo duża lub duża poprawa										
RESPONSE-2	4 tyg.	32	74	43,2	8	75	10,7	0,000	4,05 (2,00; 8,21) p=0,000	0,33 (0,19; 0,46) p=0,000
	8 tyg.	38	74	51,4	15	75	20,0	0,000	2,57 (1,55; 4,25) p=0,000	0,31 (0,17; 0,46) p=0,000
	16 tyg.	43	74	58,1	15	75	20,0	0,000	2,91 (1,78; 4,75) p=0,000	0,38 (0,24; 0,53) p=0,000
	28 tyg.	44	74	59,5	4	75	5,3	0,000	11,15 (4,22; 29,47) p=0,000	0,54 (0,42; 0,66) p=0,000
* definicja poprawy/pogorszenia w kwestionariuszu PGIC nie została podana;										

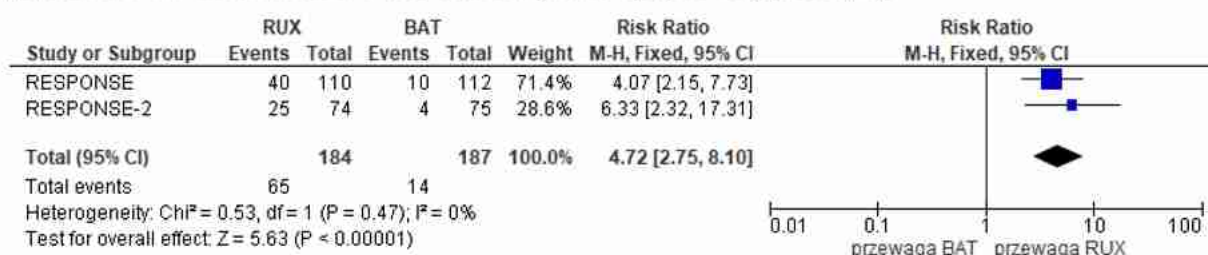
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: bardzo duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



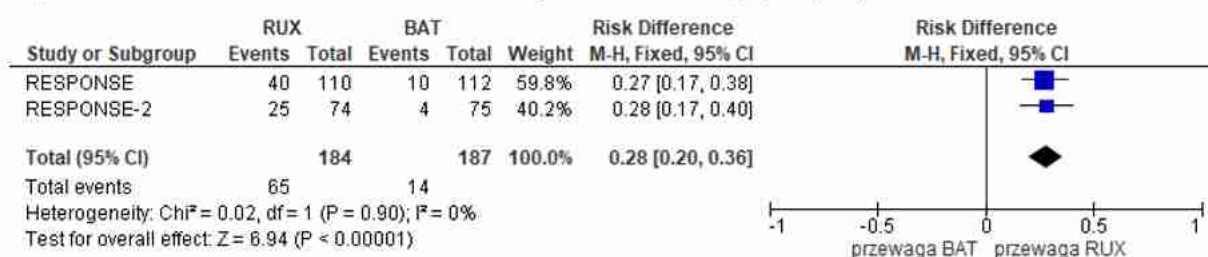
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: bardzo duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



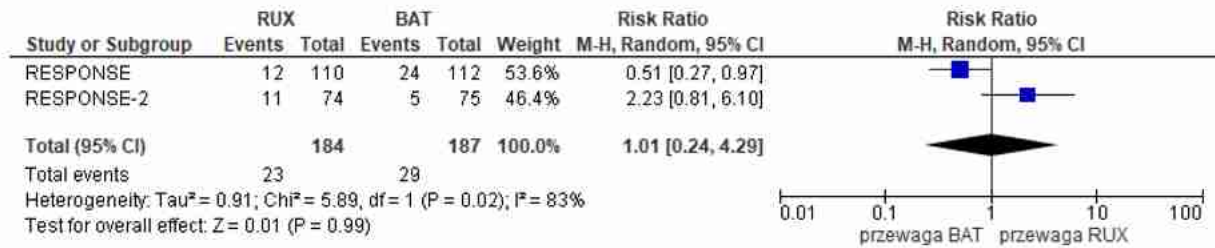
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



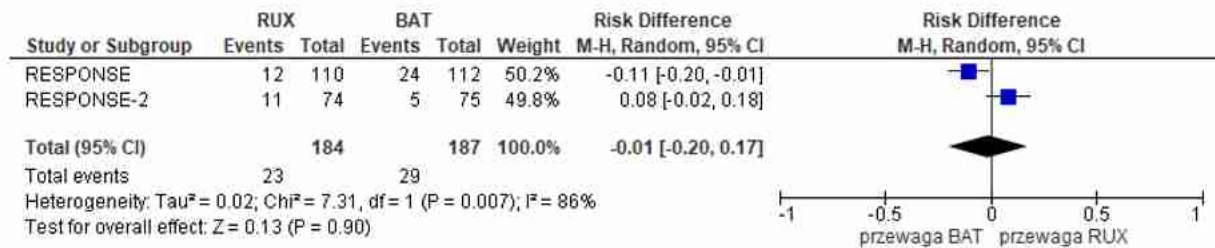
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



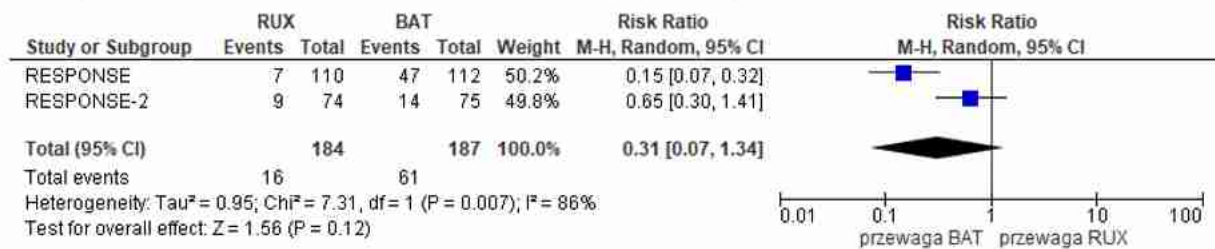
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalna poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



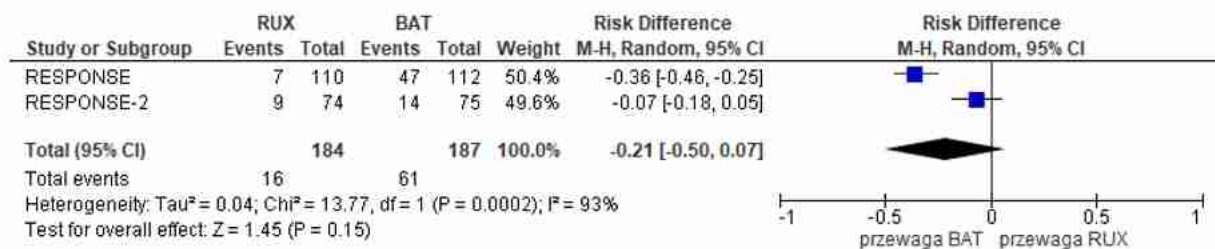
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalna poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



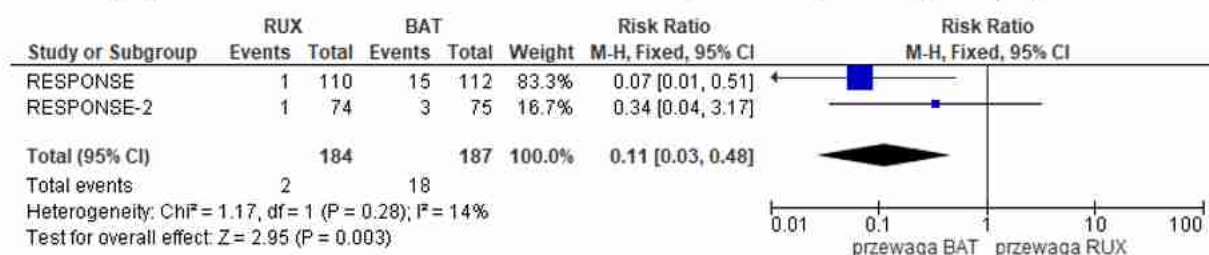
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: brak zmiany w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



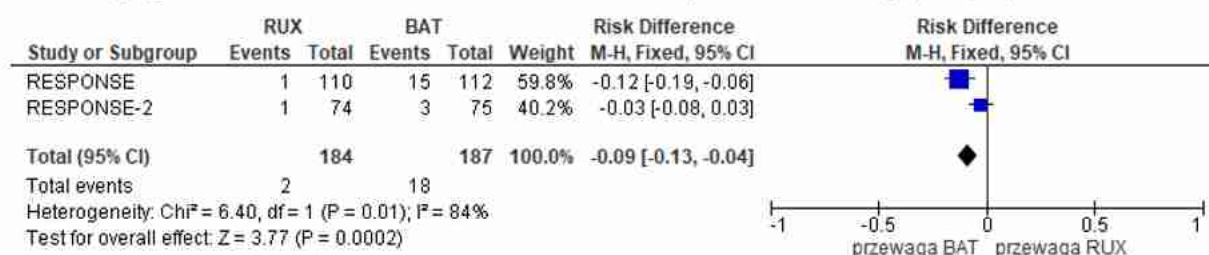
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: brak zmiany w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalne pogorszenie w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 21 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalne pogorszenie w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.1.4.4 Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)

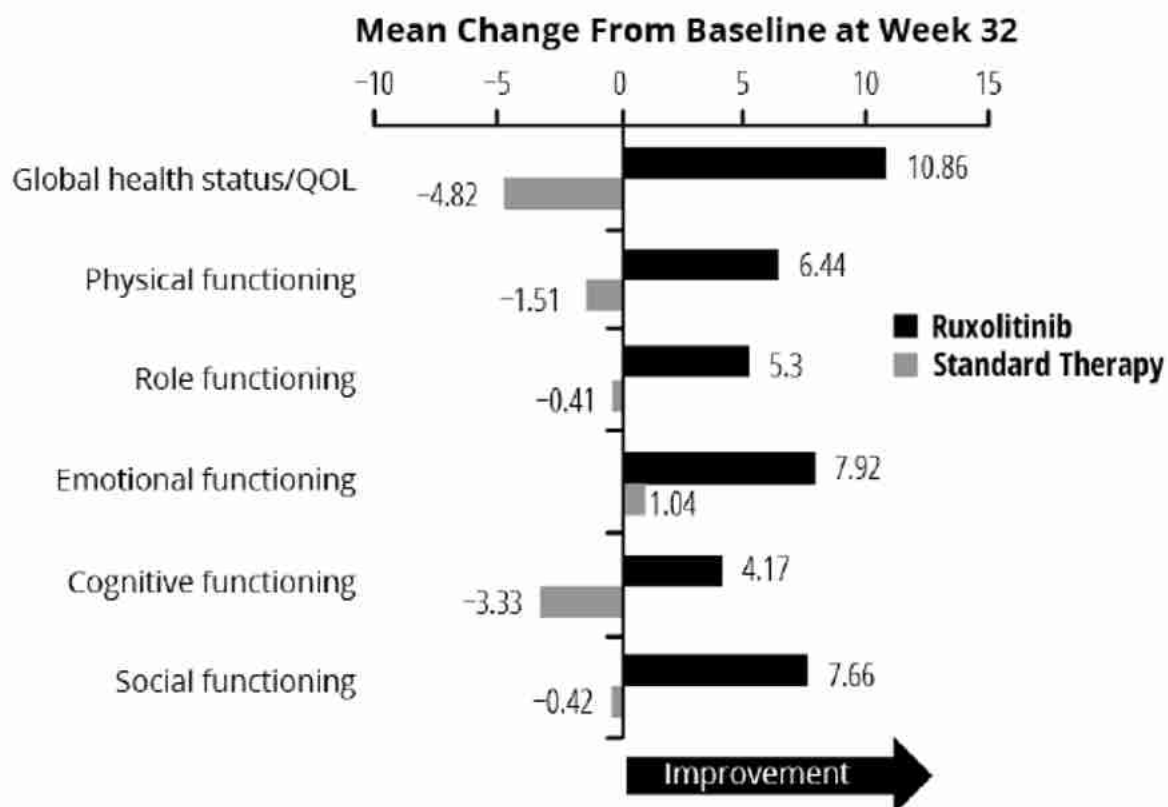
W obu włączonych do analizy badaniach oceniono jakość życia. W badaniu RESPONSE wykorzystano kwestionariusz EORT QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*), a w badaniu RESPONSE-2 kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQol-5D-5L*). Kwestionariusz EORT QLQ-C30 zawiera 30 pytań i jest podzielony na 5 funkcjonalnych domen opisujących stan fizyczny, stan emocjonalny, zdolności poznawcze, zdolność pełnienia określonej roli społecznej i aspekty socjalne. Obejmuje także ocenę ogólnego stanu zdrowia. Kwestionariusz EQ-5D-5L składa się z dwóch części - opisowej oraz wizualnej. Część opisowa obejmuje ocenę jakości życia w następujących kategoriach: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Każda kategoria ma 5 poziomów służących do opisu trudności ze względu na stan zdrowia: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy oraz ekstremalne problemy.

W 32. tyg. w badaniu RESPONSE, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię pogorszenie lub niewielką poprawę. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 15,68 w domenie ogólnego stanu zdrowia. Różnice w pozostałych domenach były również wysokie i wynosiły 8,08 w domenie aspektów socjalnych, 7,95 w domenie stanu fizycznego, 7,5 w domenie zdolności poznawczych, 6,88 w domenie stanu emocjonalnego i 5,71 w domenie dotyczącej zdolności pełnienia określonej roli społecznej (Ryc. 22, Ryc. 23).

Prawdopodobieństwo wystąpienia braku problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii w 28. tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2 i wynosiło od RR=4,39; 95%CI: 2,29; 8,41; p=0,000 (w domenie dotyczącej odczuwanego bólu i dyskomfortu) do RR=2,53; 95%CI: 1,74; 3,69; p=0,000 (w domenie samoopieki; Tab. 26). Średnia zmiana wyniku w przypadku kwestionariuszy wypełnionych przez pacjentów w grupie ruksolitynibu, w stosunku do

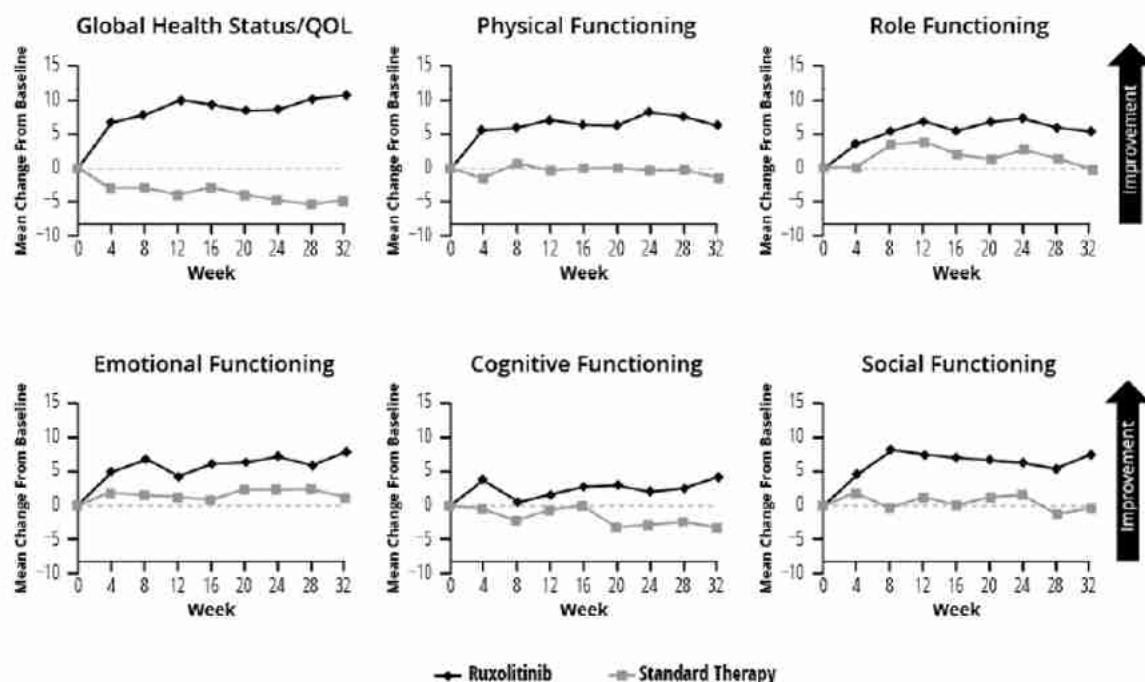
wartości zarejestrowanych na początku badania, wynosiła 4,3 po 4 tyg. leczenia, 7,5 po 8 tyg., 7,2 po 16 tyg. oraz 7,6 po 28 tygodniach leczenia. W grupie pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią, po upływie 4 tyg. nie odnotowano zmiany wyniku. W 8. tyg. leczenia raportowano średnią zmianę wyniku wynoszącą -2,6, -3,2 w 16 tyg. oraz 0,6 w 28. tyg. leczenia (Ryc. 24). Wartości dodatnie wskazują na poprawę wyniku wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-5L.

Ryc. 22 Średnia zmiana w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w badaniu RESPONSE, obserwowana w 32. tygodniu leczenia (Vannucchi 2015_supp).



* wartości dodatnie wskazują na poprawę jakości życia

Ryc. 23 Średnia zmiana w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu RESPONSE, obserwowana wraz z upływem czasu leczenia (Vannucchi 2015_supp)

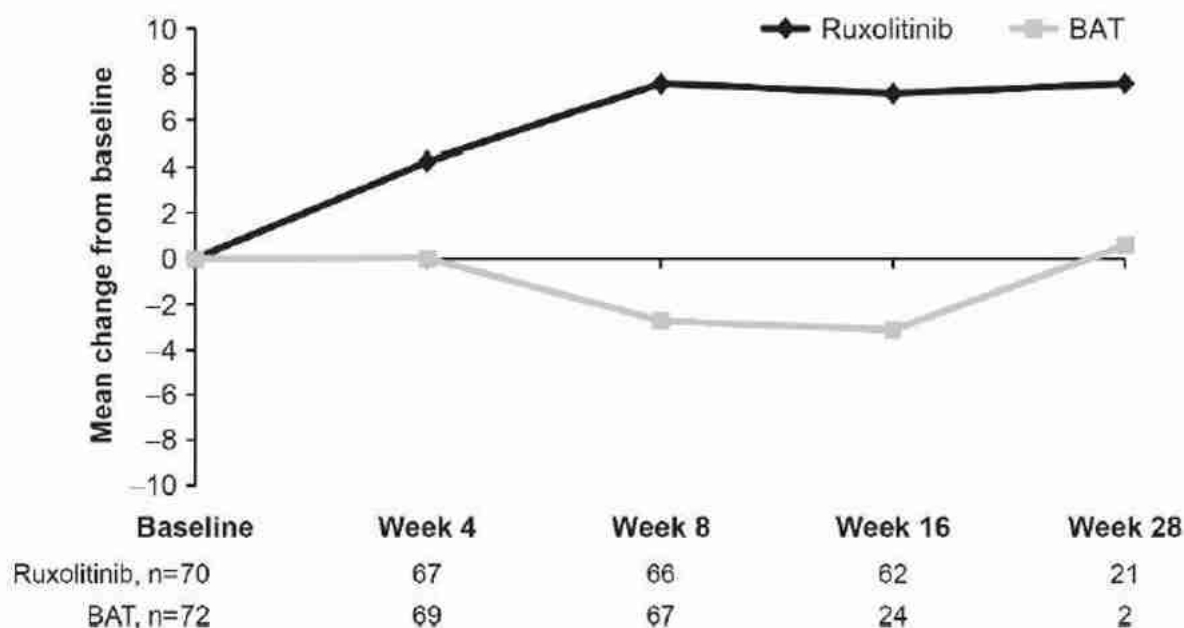


* wartości dodatnie wskazują na poprawę jakości życia

Tab. 26 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L.

Domena EQ-5D-5L	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Zdolność poruszania się	28 tyg.	39	74	52,7	14	75	18,7	0,000	2,82 (1,68; 4,75) p=0,000	0,34 (0,20; 0,48) p=0,000
Samoopieka		55	74	74,3	22	75	29,3	0,000	2,53 (1,74; 3,69) p=0,000	0,45 (0,31; 0,59) p=0,000
Zwykłe czynności		44	74	59,5	13	75	17,3	0,000	3,43 (2,02; 5,82) p=0,000	0,42 (0,28; 0,56) p=0,000
Ból i dyskomfort		39	74	52,7	9	75	12,0	0,000	4,39 (2,29; 8,41) p=0,000	0,41 (0,27; 0,54) p=0,000
Niepokój i przygnębienie		42	74	56,8	14	75	18,7	0,000	3,04 (1,82; 5,08) p=0,000	0,38 (0,24; 0,52) p=0,000

Ryc. 24 Średnia zmiana w kwestionariuszu EQ-5D-5L w badaniu RESPONSE-2, obserwowana w zależności od upływu czasu leczenia - wizualna skala analogowa (Passamonti 2017_supp).



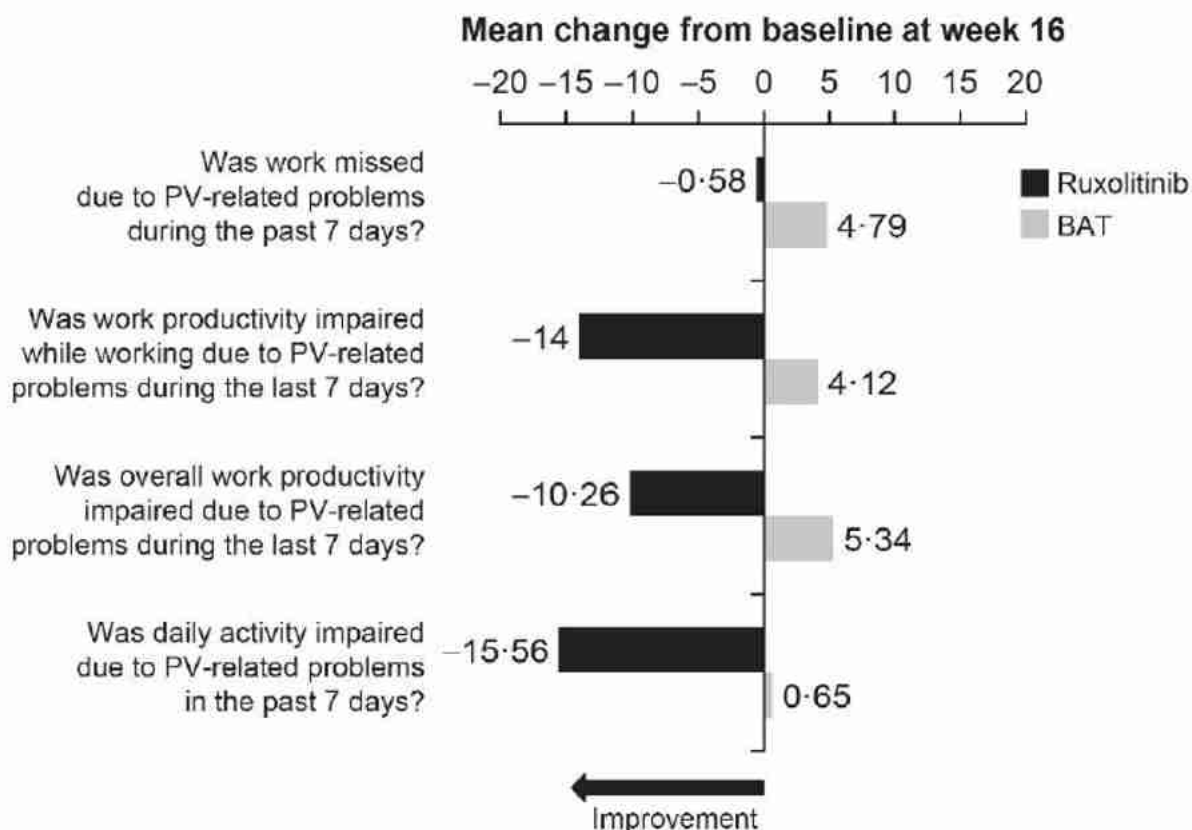
* wartości dodatnie wskazują na poprawę jakości życia

4.4.1.4.5 Pogorszenie wydajności pracy i aktywności życiowej (WPAI)

W badaniu RESPONSE-2 oceniono pogorszenie wydajności pracy oraz aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*). Kwestionariusz składa się z pytań dotyczących 4 domen: absenteizm (czas nieobecności w pracy), prezenteizm (pogorszenie funkcjonowania w pracy/zmniejszona efektywność w czasie pracy), utrata wydajności pracy (całkowity niekorzystny wpływ na pracę/absenteizm + prezenteizm) oraz pogorszenie wykonywania codziennych czynności. Analiza objęła pacjentów, dla których dostępne były wyniki uzyskane w kwestionariuszu zarówno na początku badania, jak i w 16 tygodniu leczenia. Pacjenci odpowiadali na każde pytanie w skali od 0 (brak wpływu) do 10 (całkowita zmiana).

W grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza WPAI, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię pogorszenie. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 18,12 w domenie pogorszenia funkcjonowania w pracy. Różnice w pozostałych domenach były również wysokie i wynosiły 16,21 w domenie dotyczącej pogorszenia wykonywania codziennych czynności oraz 15,6 w domenie całkowitego niekorzystnego wpływu na pracę. Najmniejsza różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 5,37 w domenie nieobecności w pracy (Ryc. 25).

Ryc. 25 Średnia zmiana w kwestionariuszu WPAI w badaniu RESPONSE-2, obserwowana w 16 tygodniu leczenia (Passamonti 2017).



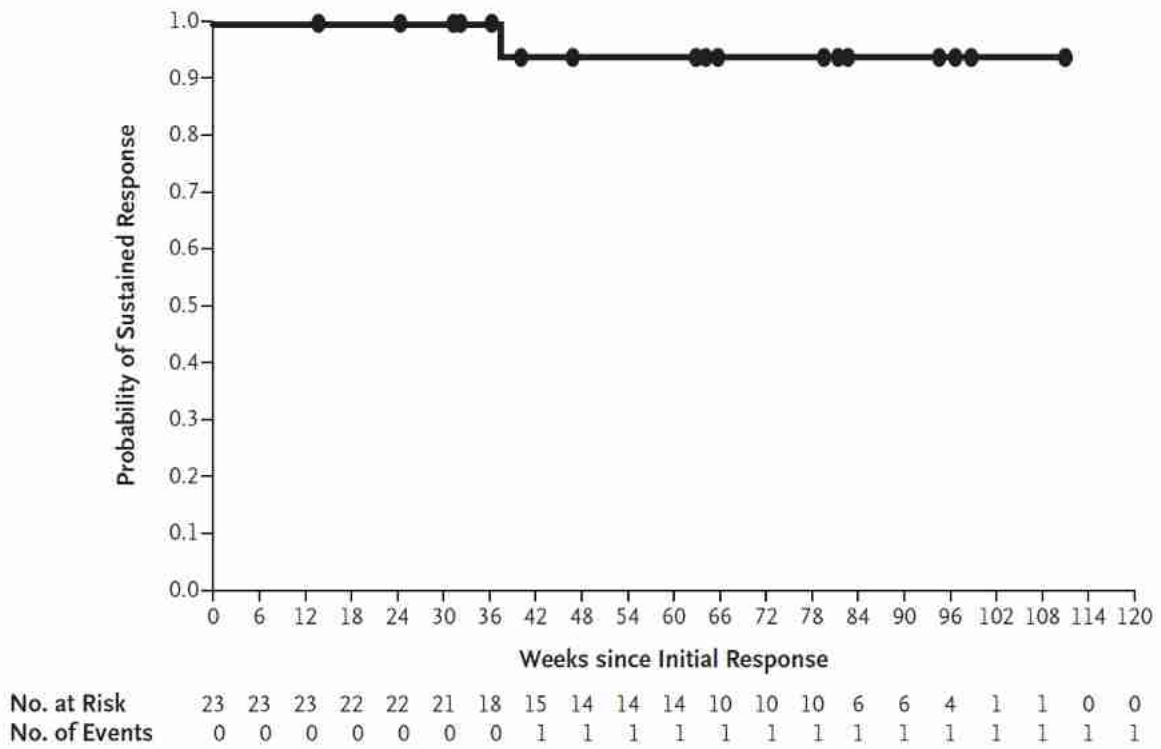
* wartości ujemne wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów

4.4.1.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

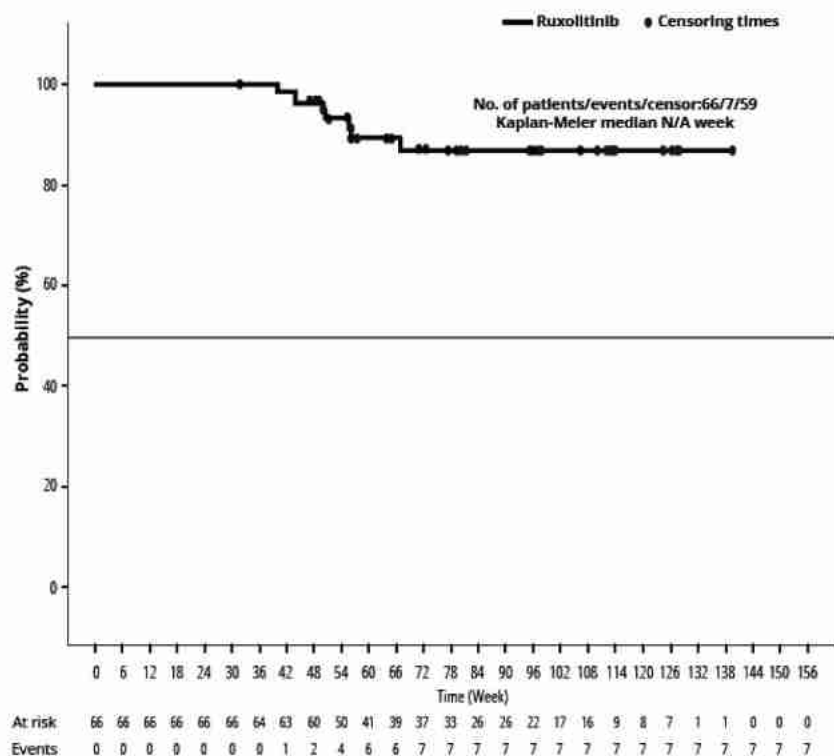
W badaniu RESPONSE określono prawdopodobieństwo utrzymania się pierwotnej odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem (uzyskania zarówno kontroli hematokrytu, jak i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$), jak i jej poszczególnych składowych. Pierwotną odpowiedź na leczenie definiowano jako czas od uzyskania początkowej, udokumentowanej odpowiedzi, aż do jej utraty (wystąpienia zdarzenia). Oszacowano, że prawdopodobieństwo utrzymania się pierwotnej odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem, przez 1 rok od momentu uzyskania początkowej odpowiedzi, wynosi 94% (Ryc. 26).

Odpowiedź na poszczególne składowe złożonego punktu końcowego zostały utrzymane. Czas trwania kontroli hematokrytu zdefiniowano jako czas od pierwszego wystąpienia braku kwalifikacji do flebotomii, aż do daty pierwszej udokumentowanej progresji. Oszacowano, że prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu przez 1 rok wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem wynosi 93% (Ryc. 27). Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony zdefiniowano jako czas od pierwszego wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, aż do daty pierwszej udokumentowanej progresji. Oszacowano, że prawdopodobieństwo utrzymania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ przez 1 rok wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem wynosi 100% (Ryc. 28).

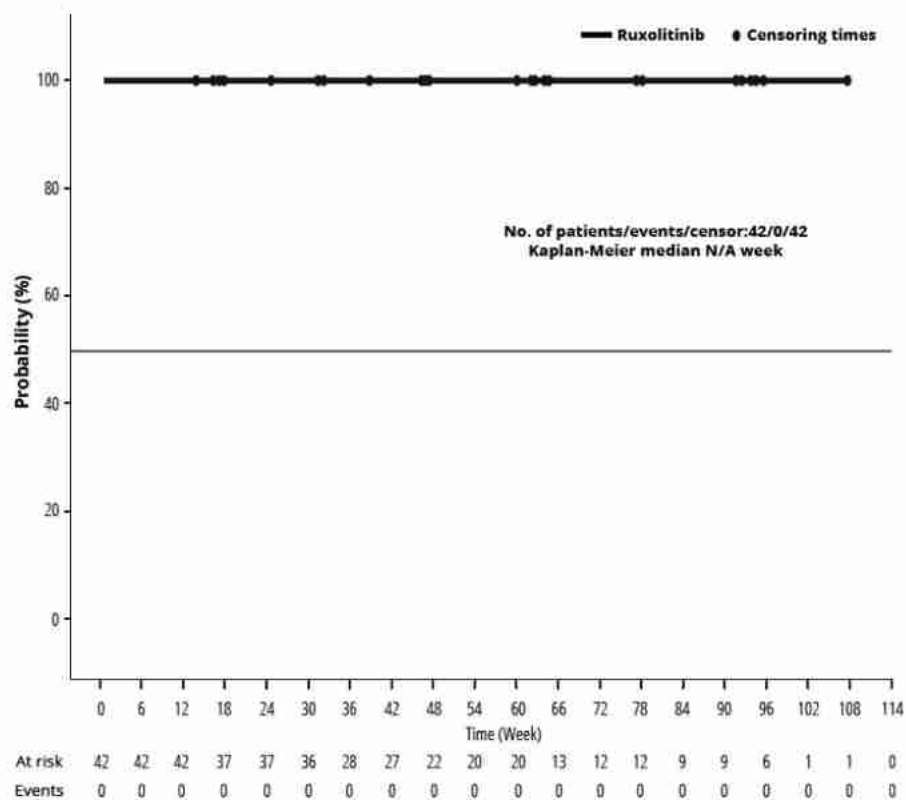
Ryc. 26 Czas trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem określony w badaniu RESPONSE: złożony punkt końcowy (Vannucchi 2015).



Ryc. 27 Czas trwania kontroli hematokrytu u pacjentów leczonych ruksolitynibem określony w badaniu RESPONSE (Vannucchi 2015_supp).



Ryc. 28 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ u pacjentów leczonych ruksolitynibem określony w badaniu RESPONSE (Vannucchi 2015_supp).



4.4.1.6 Zmiana średniej wartości hematokrytu

W badaniu RESPONSE-2 oceniono zmianę średniej wartości hematokrytu raportowaną w 28. tygodniu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej.

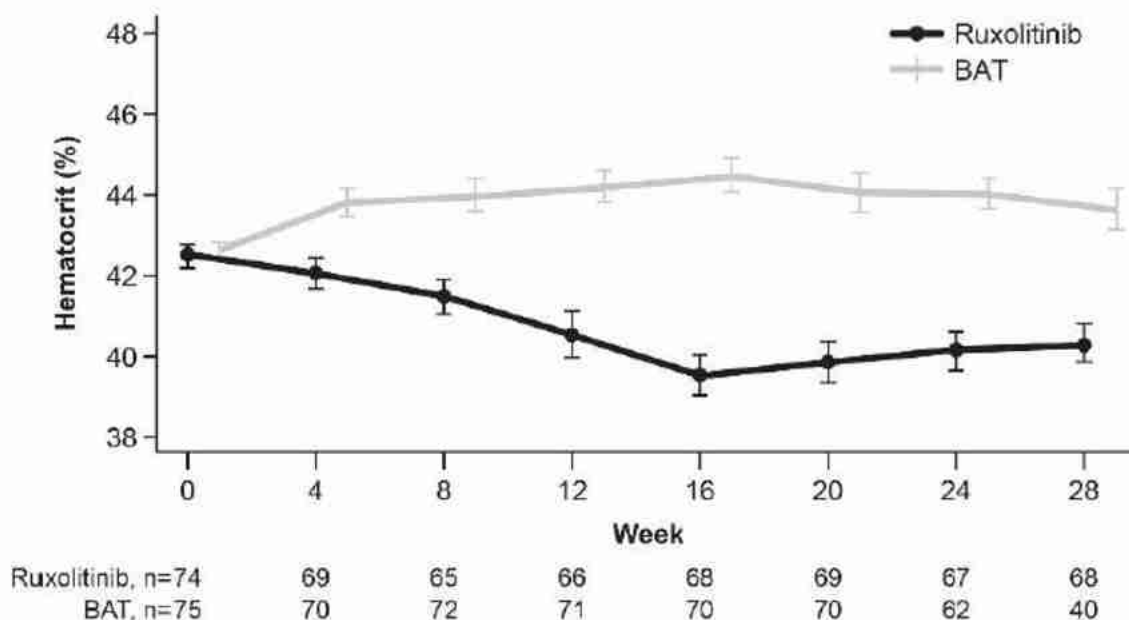
W grupie ruksolitynibu, średnia wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości wyjściowej równej 42,8% do wartości 40,2% w porównaniu do grupy najlepszej dostępnej terapii, gdzie wartość hematokrytu wzrosła z wartości wyjściowej równej 42,7% do wartości 44,9% odnotowanej w 28. tyg. leczenia. Stosowanie ruksolitynibu powodowało uzyskanie niższej wartości hematokrytu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (MD=-4,7; 95%CI: -6,23; -3,17; p=0,000; Tab. 27).

Średnia wartość hematokrytu była niższa w grupie ruksolitynibu w porównaniu do grupy najlepszej dostępnej terapii podczas trwania badania (Ryc. 29).

Tab. 27 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: średnia wartość hematokrytu.

Okres obserwacji	RUX			BAT			MD (95% CI), p-value
	Średnia [%]	SD	N	Średnia [%]	SD	N	
0 tyg.	42,8	1,5	74	42,7	1,4	75	0,1 (-0,37; 0,57) p=0,675
28 tyg.	40,2	4,1	68	44,9	3,8	40	-4,7 (-6,23; -3,17) p=0,000

Ryc. 29 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana średniej wartości hematokrytu (Passamonti 2017_supp).

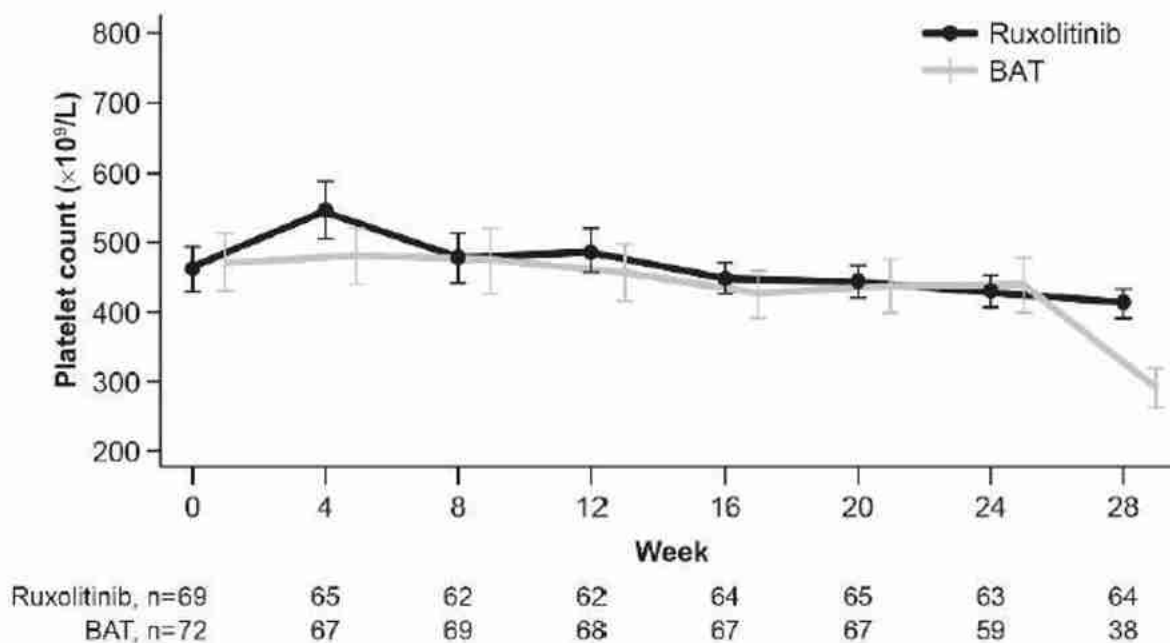


4.4.1.7 Zmiana średniej liczby płytek krwi

W badaniu RESPONSE-2 oceniono zmianę średniej liczby płytek krwi w trakcie trwania badania.

Wraz z upływem czasu średnia liczba płytek krwi uległa zmniejszeniu zarówno w grupie ruksolitynibu, jak i najlepszej dostępnej terapii oraz utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały czas trwania badania (Ryc. 30). W grupie ruksolitynibu średnia liczba płytek krwi uległa zmniejszeniu z wartości wyjściowej równej $466,2 \times 10^9/l$ do wartości $417,6 \times 10^9/l$ odnotowanej w 28. tyg. W grupie najlepszej dostępnej terapii, podobnie jak w grupie RUX, odnotowano zmniejszenie średniej liczby płytek krwi z wartości początkowej równej $474,3 \times 10^9/l$ do wartości równej $295,9 \times 10^9/l$ w 28. tygodniu.

Ryc. 30 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana średniej liczby płytek krwi (Passamonti 2017_supp).



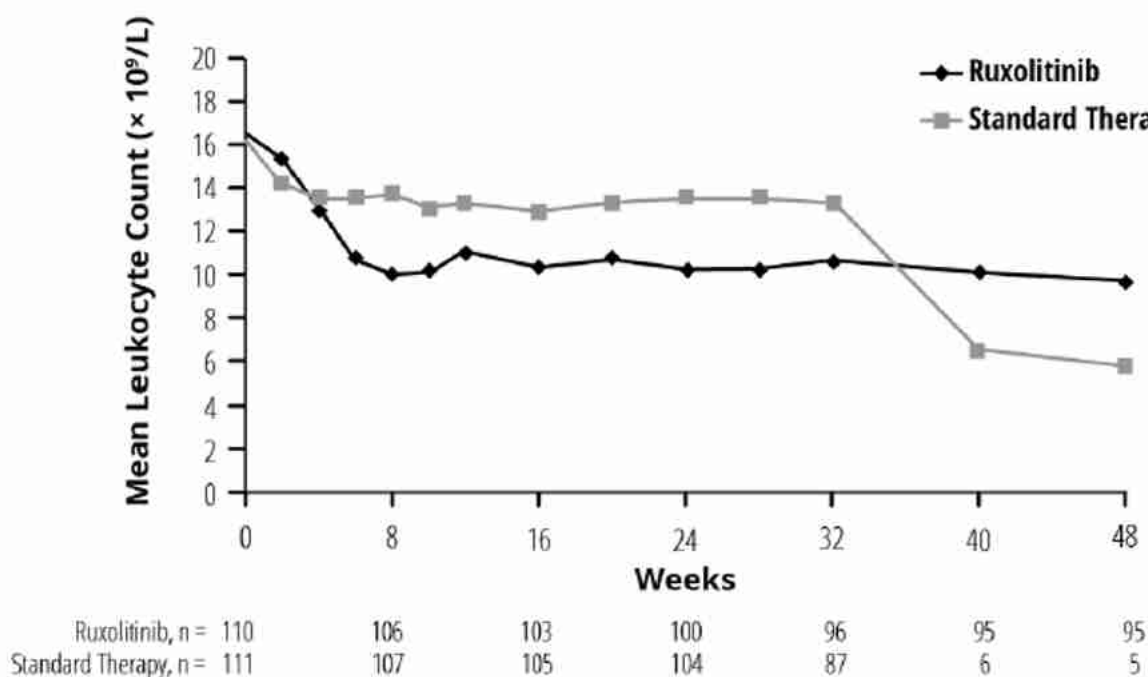
4.4.1.8 Zmiana średniej liczby leukocytów

W badaniu RESPONSE, jak i RESPONSE-2 oceniono zmianę średniej liczby leukocytów w trakcie trwania badania. W obu włączonych do analizy badaniach średnia liczba leukocytów była niższa w grupie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii.

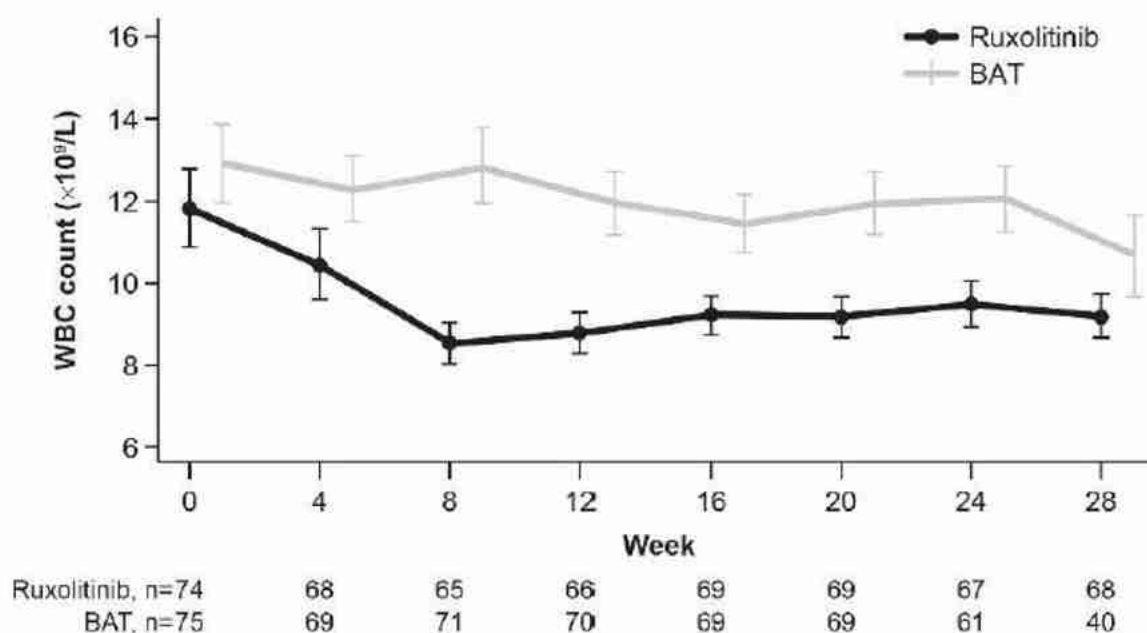
W badaniu RESPONSE, wraz z upływem czasu średnia liczba leukocytów uległa zmniejszeniu z wartości początkowej równej $16,5 \times 10^9/l$ do wartości $10,6 \times 10^9/l$ odnotowanej w 32. tyg. W grupie najlepszej dostępnej terapii, podobnie jak w grupie RUX, raportowano zmniejszenie liczby leukocytów z wartości $16,0 \times 10^9/l$ na początku badania do $13,4 \times 10^9/l$ w 32. tyg. (Ryc. 31).

W badaniu RESPONSE-2, średnia liczba leukocytów uległa redukcji z wartości $11,8 \times 10^9/l$ do $9,2 \times 10^9/l$ w ramieniu RUX oraz zmniejszeniu z $12,9 \times 10^9/l$ do $10,7 \times 10^9/l$ w 28. tyg. w ramieniu BAT (Ryc. 32).

Ryc. 31 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE: zmiana średniej liczby leukocytów (Vannucchi 2015_supp).



Ryc. 32 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana średniej liczby leukocytów (Passamonti 2017_supp).



4.4.1.9 Obciążenie allelem V617F genu JAK2

Zmianę obciążenia allelem V617F genu *JAK2* raportowano w badaniu RESPONSE jako eksploracyjny punkt końcowy.

Oszacowano, że średnia zmiana obciążenia allelem V617F genu *JAK2* odnotowana w 32. tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowej wyniosła -12,2% w grupie pacjentów

leczonych ruksolitynibem i 1,2% w grupie chorych leczonych standardową terapią. W badaniu raportowano stopniowe zmniejszenie obciążenia allelem V617F genu *JAK2* w czasie wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem - maksymalna zmiana wyniosła -34,7% w 112 tygodniu leczenia.

4.4.1.10 Pacjenci leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej

Kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony oraz całkowita remisja hematologiczna i $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF były punktami końcowymi ocenianymi wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem i interferonem podczas faz randomizowanych w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2. Złożony punkt końcowy (kontrola hematokrytu i $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony) oraz składowa punktu końcowego ($\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony), analizowane były w badaniu RESPONSE. Pacjenci włączeni do badania RESPONSE-2 nie mieli splenomegalii - poprawa w zmianie objętości śledziony nie była mierzona.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ruksolitynibem, a interferonem w osiągnięciu zarówno złożonego punktu końcowego (RR=6,43; 95%CI: 0,41; 99,93; p=0,184), jak i jego składowej - $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony (RR=11,23; 95%CI: 0,73; 172,36; p=0,083) w 32. tyg. leczenia. Zaobserwowano tendencję statystyczną (p=0,083; RD=0,40; 95%CI: 0,27; 0,53; p=0,000), lecz badana grupa była zbyt mała, aby osiągnąć istotność statystyczną (

Tab. 28). W badaniu RESPONSE, żaden pacjent zrandomizowany do grupy najlepszej dostępnej terapii, w ramach której przyjmował interferon, nie osiągnął złożonego punktu końcowego ani jego składowej ($\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony) w porównaniu do odpowiednio 22,7% i 40,0% pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu. (

Tab. 28).

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli hematokrytu (RR=3,19; 95%CI: 1,44; 7,06; p=0,004;

Tab. 28; Ryc. 33) w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do interferonu.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ruksolitynibem, a interferonem w osiągnięciu całkowitej remisji hematologicznej (RR=1,56; 95%CI: 0,61; 3,98; p=0,35;

Tab. 28; Ryc. 35). W obu włączonych do analizy badaniach, większy odsetek pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu osiągnął całkowitą remisję hematologiczną w porównaniu do pacjentów przyjmujących interferon w ramach najlepszej dostępnej terapii (RESPONSE - 23,6% vs 15,4%, RESPONSE-2 - 24,3% vs 15,4%).

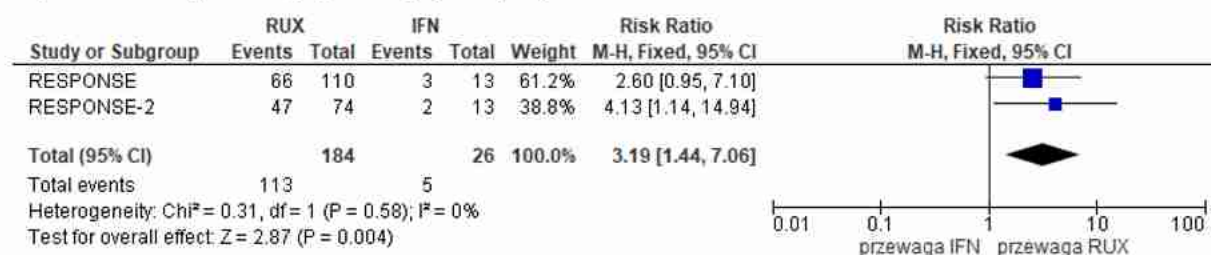
Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 nie wykazała istotnie większego prawdopodobieństwa osiągnięcia $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF (RR=3,75; 95%CI: 0,84; 16,73; p=0,08; Ryc. 37), ale zaobserwowano tendencję statystyczną, lecz badana grupa była zbyt mała, aby osiągnąć istotność statystyczną. Żaden pacjent zrandomizowany do grupy najlepszej dostępnej terapii, w ramach której przyjmował interferon, nie osiągnął $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF w porównaniu do 48,6% zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu. W badaniu RESPONSE-2, 45,3% pacjentów leczonych interferonem osiągnęło $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF w porównaniu do 25,0% pacjentów leczonych interferonem w ramach BAT (

Tab. 28).

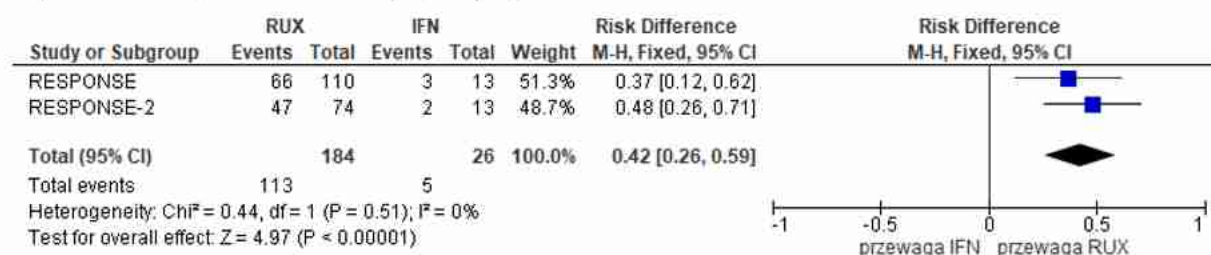
Tab. 28 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z interferonem podawanym podczas faz randomizowanych badania RESPONSE i RESPONSE-2.

Badanie	Czas obserwacji	RUX			IFN			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$										
RESPONSE	32 tyg.	25	110	22,7	0	13	0,0	0,054	6,43 (0,41; 99,93) p=0,184	0,23 (0,10; 0,35) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	na*								
$\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony										
RESPONSE	32 tyg.	44	110	40,0	0	13	0,0	0,004	11,23 (0,73; 172,36) p=0,083	0,40 (0,27; 0,53) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	na*								
Kontrola hematokrytu										
RESPONSE	32 tyg.	66	110	60,0	3	13	23,1	0,011	2,60 (0,95; 7,10) p=0,062	0,37 (0,12; 0,62) p=0,003
RESPONSE-2	28 tyg.	47	74	63,5	2	13	15,4	0,001	4,13 (1,14; 14,95) p=0,031	0,48 (0,26; 0,71) p=0,000
Metaanaliza (fixed effect model)									3,19 (1,44; 7,06) p=0,004	0,42 (0,26; 0,59) p < 0,00001
Całkowita remisja hematologiczna										
RESPONSE	32 tyg.	26	110	23,6	2	13	15,4	0,502	1,54 (0,41; 5,74) p=0,523	0,08 (-0,13; 0,29) p=0,445
RESPONSE-2	28 tyg.	18	74	24,3	2	13	15,4	0,480	1,58 (0,42; 6,02) p=0,502	0,09 (-0,13; 0,31) p=0,424
Metaanaliza (fixed effect model)									1,56 (0,61; 3,98) p=0,35	0,09 (-0,07; 0,24) p=0,27
$\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF										
RESPONSE	32 tyg.	36	74	48,6	0	7	0,0	0,013	7,79 (0,53; 115,16) p=0,135	0,49 (0,28; 0,69) p=0,000
RESPONSE-2	28 tyg.	29	64	45,3	1	4	25,0	0,427	1,81 (0,33; 10,11) p=0,498	0,20 (-0,24; 0,64) p=0,367
Metaanaliza (fixed effect model)									3,75 (0,84; 16,73) p=0,08	0,38 (0,16; 0,60) p=0,0006
*pacjenci włączeni do badania RESPONSE-2 nie mieli splenomegalii - poprawa w zmianie objętości śledziony nie była mierzona;										

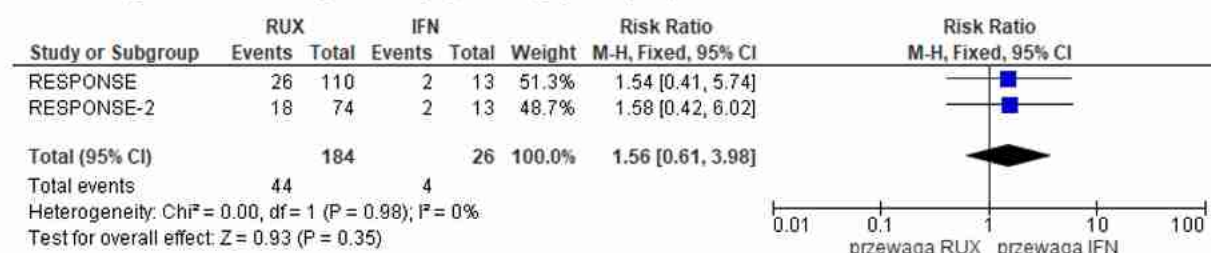
Ryc. 33 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



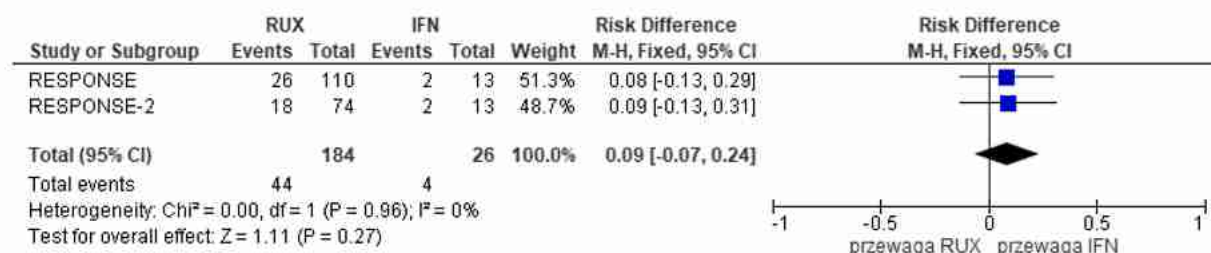
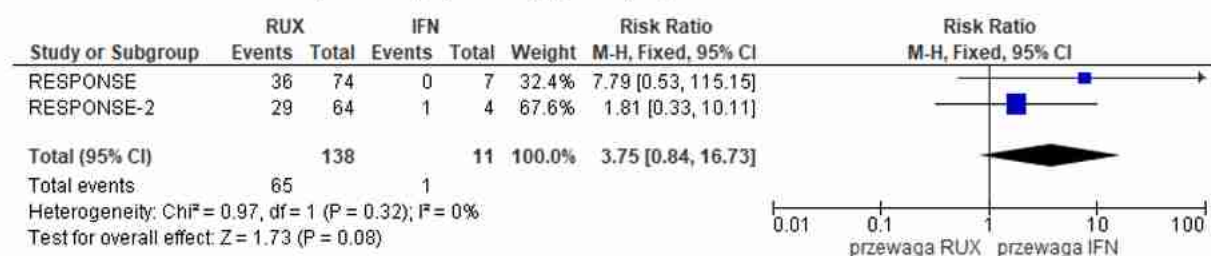
Ryc. 34 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



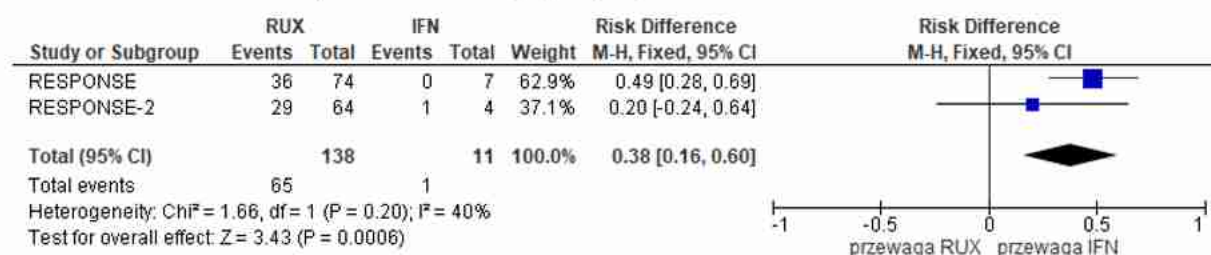
Ryc. 35 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 36 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).

Ryc. 37 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).

Ryc. 38 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.2 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oceniono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy - RESPONSE oraz RESPONSE-2. Faza randomizowana badania RESPONSE trwała 32 tygodnie, badania RESPONSE-2 - 28 tygodni.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy. Dane dotyczące bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem opisano na podstawie głównych publikacji każdego z badań - Vannucchi 2015 (RESPONSE) oraz Passamonti 2017 (RESPONSE-2).

4.4.2.1 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W obu włączonych do analizy badaniach raportowano wystąpienie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, z wyszczególnieniem rodzaju zaburzeń, występujących w ciągu 32 tyg. (RESPONSE) i 28 tyg. (RESPONSE-2) od rozpoczęcia leczenia.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ogółem była istotnie mniejsza w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=0,30; 95%CI: 0,08; 1,08; p=0,07; RD=-0,04; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,05; Tab. 29).

W przypadku pozostałych hematologicznych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a BAT.

Tab. 29 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane do 32 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE i 28 tyg. w badaniu RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane i stopień ciężkości*^#	Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT***			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
Anemia											
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	48	110	43,6	34	111	30,6	0,045	1,42 (1,00; 2,02) p=0,048	0,13 (0,00; 0,26) p=0,044
	RESPONSE-2	28 tyg.	10	74	13,51	2	75	2,67	0,015	5,07 (1,15; 22,35) p=0,032	0,11 (0,02; 0,19) p=0,013
Metaanaliza (random effect model)										2,19 (0,65; 7,35) p=0,20	0,12 (0,04; 0,19) p=0,001
stopień 3	RESPONSE	32 tyg.	1	110	0,9	0	111	0,0	0,314	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,00	1	75	1,33	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
Metaanaliza (fixed effect model)										1,01 (0,14; 7,13) p=0,99	0,00 (-0,02; 0,02) p=1,00
stopień 4	RESPONSE	32 tyg.	1	110	0,9	0	111	0,0	0,314	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,00	0	75	0,00	-	-	-
stopień 1-2	RESPONSE-2	28 tyg.	10	74	13,5	1	75	1,3	0,004	10,14 (1,33; 77,20) p=0,025	0,12 (0,04; 0,20) p=0,004
Małopłytkowość											
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	27	110	24,55	21	111	18,92	0,310	1,30 (0,78; 2,15) p=0,313	0,06 (-0,05; 0,16) p=0,310
	RESPONSE-2	28 tyg.	2	74	2,70	6	75	8,00	0,151	0,34 (0,07; 1,62) p=0,175	-0,05 (-0,12; 0,02) p=0,147
Metaanaliza (random effect model)										0,82 (0,23; 2,89) p=0,75	-0,00 (-0,13; 0,12) p=0,95
stopień 1-2	RESPONSE-2	28 tyg.	2	74	2,7	3	75	4,0	0,660	0,68 (0,12; 3,93) p=0,662	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,660
stopień 3	RESPONSE	32 tyg.	5	110	4,55	3	111	2,70	0,463	1,68 (0,41; 6,87) p=0,469	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,463
	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,00	2	75	2,67	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236
Metaanaliza (fixed effect model)										1,01 (0,31; 3,24) p=0,99	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,99
stopień 4	RESPONSE	32 tyg.	1	110	0,91	1	111	0,90	0,995	1,01 (0,06; 15,93) p=0,995	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,995
	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,00	1	75	1,33	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
Metaanaliza (fixed effect model)										0,61 (0,08; 4,55) p=0,63	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,62
Neutropenia											
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	2	110	1,82	9	111	8,11	0,032	0,22 (0,05; 1,01) p=0,052	-0,06 (-0,12; -0,01) p=0,029
	RESPONSE-2	28 tyg.	1	74	1,35	1	75	1,33	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
Metaanaliza (fixed effect model)										0,30 (0,08; 1,08) p=0,07	-0,04 (-0,07; -0,00) p=0,05

Zdarzenie niepożądane i stopień ciężkości ^{*,^,†}	Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT ^{***##}			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
stopień 1-2	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
stopień 3	RESPONSE	32 tyg.	0	110	0,00	1	111	0,90	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
	RESPONSE-2	28 tyg.	1	74	1,35	1	75	1,33	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
<i>Metaanaliza (fixed effect model)</i>										0,61 (0,08; 4,54) p=0,63	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,62
stopień 4	RESPONSE	32 tyg.	0	110	0,00	0	111	0,00	-	-	-
	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,00	0	75	0,00	-	-	-
Limfopenia											
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	48	110	43,64	56	111	50,45	0,310	0,86 (0,65; 1,15) p=0,312	-0,07 (-0,20; 0,06) p=0,309
stopień 3			17	110	15,45	18	111	16,22	0,877	0,95 (0,52; 1,75) p=0,877	-0,01 (-0,10; 0,09) p=0,877
stopień 4			1	110	0,91	2	111	1,80	0,566	0,50 (0,05; 5,48) p=0,574	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,565
Leukopenia											
ogółem	RESPONSE	32 tyg.	10	110	9,09	14	111	12,61	0,400	0,72 (0,33; 1,55) p=0,403	-0,04 (-0,12; 0,05) p=0,399
stopień 3			1	110	0,91	2	111	1,80	0,566	0,50 (0,05; 5,48) p=0,574	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,565
stopień 4			0	110	0,0	0	111	0,0	-	-	-
Trombocytoza											
ogółem	RESPONSE-2	28 tyg.	2	74	2,70	4	75	5,33	0,414	0,51 (0,10; 2,68) p=0,424	-0,03 (-0,09; 0,04) p=0,412
stopień 1 lub 2			2	74	2,70	1	75	1,33	0,552	2,03 (0,19; 21,88) p=0,560	0,01 (-0,03; 0,06) p=0,552
stopień 3			0	74	0,0	2	75	2,67	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236
stopień 4			0	74	0,0	1	75	1,33	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
Wzrost hematokrytu											
ogółem	RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,0	4	75	5,33	0,044	0,11 (0,01; 2,06) p=0,141	-0,05 (-0,11; 0,00) p=0,063
stopień 1 lub 2			0	74	0,0	3	75	4,0	0,082	0,14 (0,01; 2,75) p=0,199	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,121
stopień 3			0	74	0,0	1	75	1,33	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
stopień 4			0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
Leukocytoza											
ogółem	RESPONSE-2	28 tyg.	1	74	1,35	1	75	1,33	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
stopień 1 lub 2			0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane i stopień ciężkości**^#	Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT***##			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
stopień 3			1	74	1,35	1	75	1,33	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
stopień 4			0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-

*zdarzenia nowe lub które uległy pogorszeniu, oceniane na podstawie wyników laboratoryjnych;

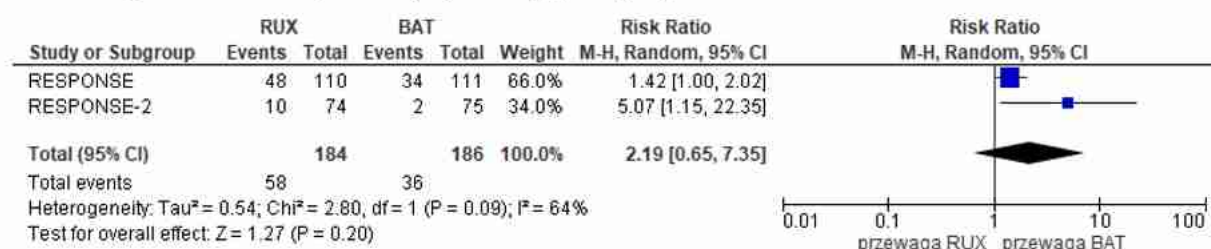
**jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu i nie otrzymał leczenia;

^zdarzenia stopnia 1 lub 2 zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów w każdej z grup terapeutycznych oraz wszystkie zdarzenia stopnia 3 lub 4 odnotowane w każdej z grup terapeutycznych;

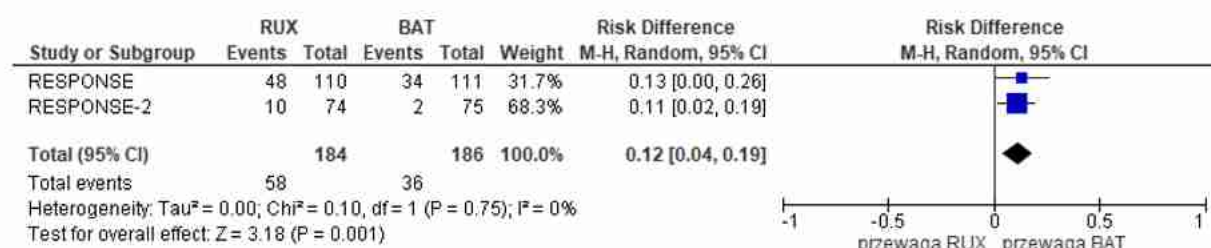
#uwzględniono tylko zdarzenia, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zakończenia leczenia;

##nie uwzględniono danych po przejściu pacjentów z BAT na leczenie RUX;

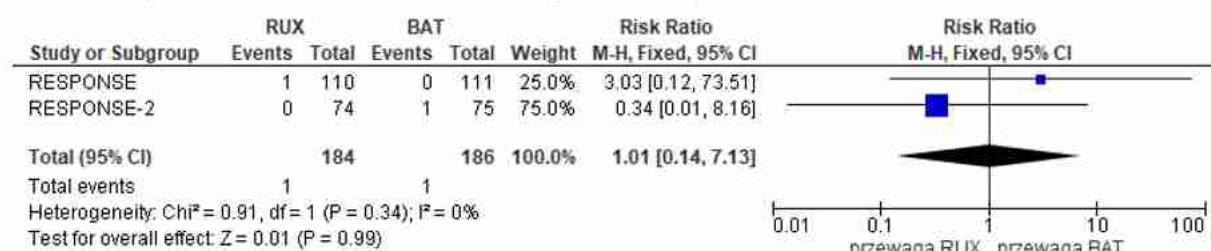
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



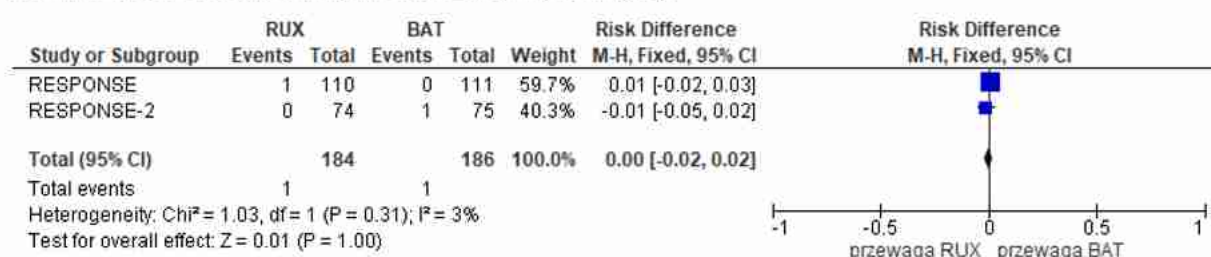
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



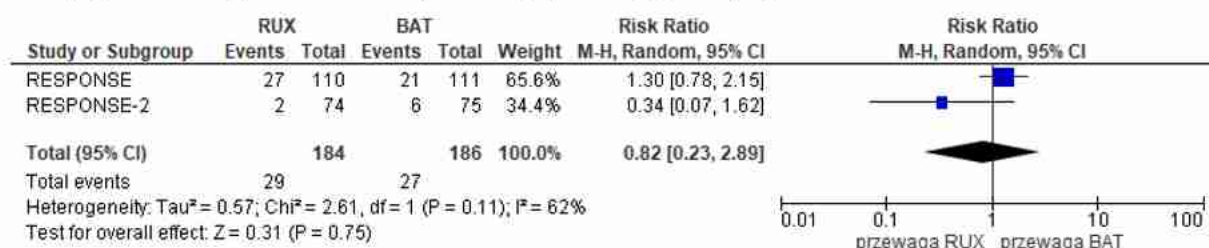
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia stopnia 3. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



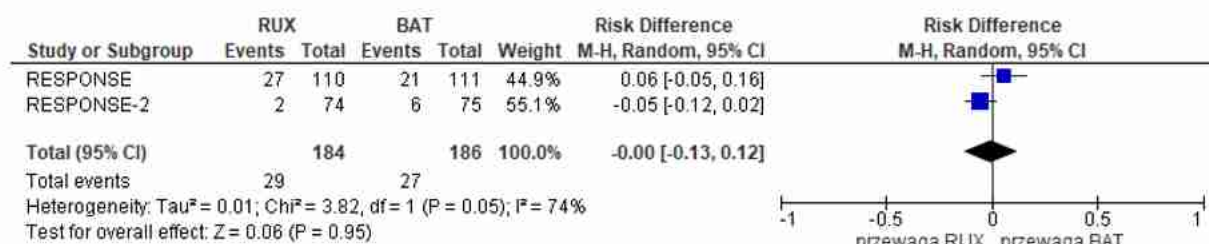
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia stopnia 3. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



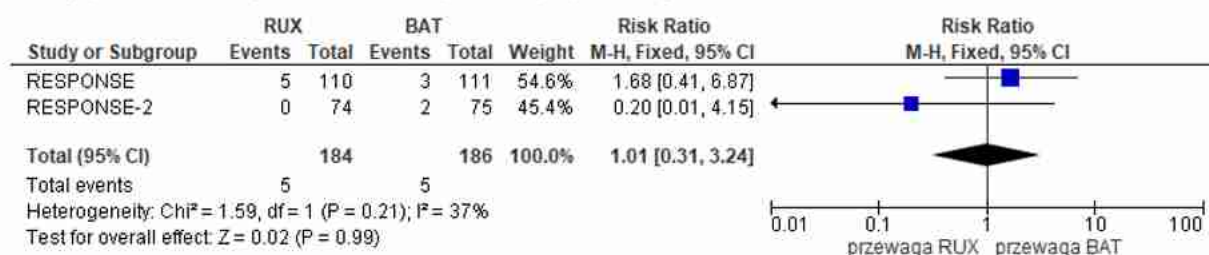
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



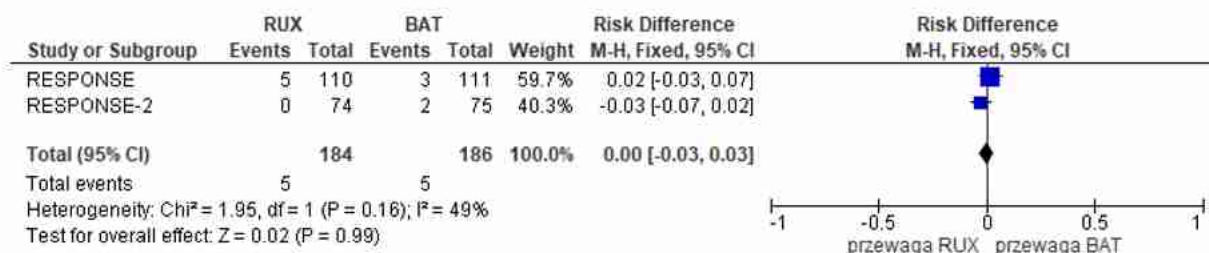
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



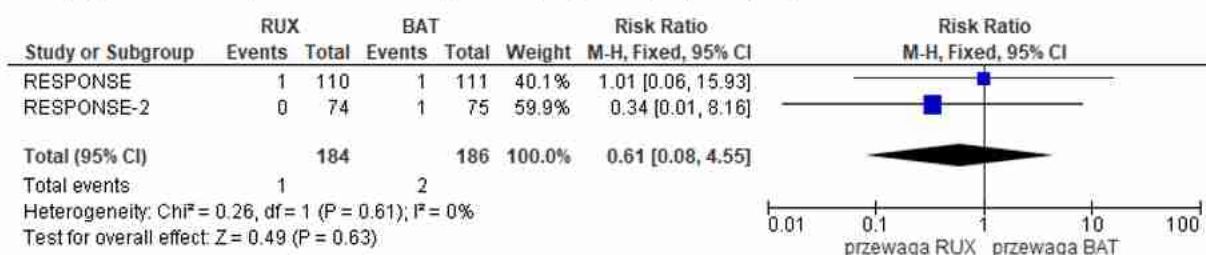
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 3. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



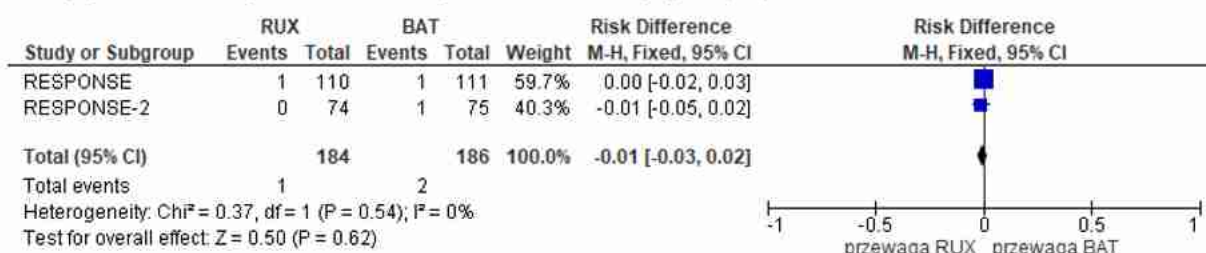
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 3. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



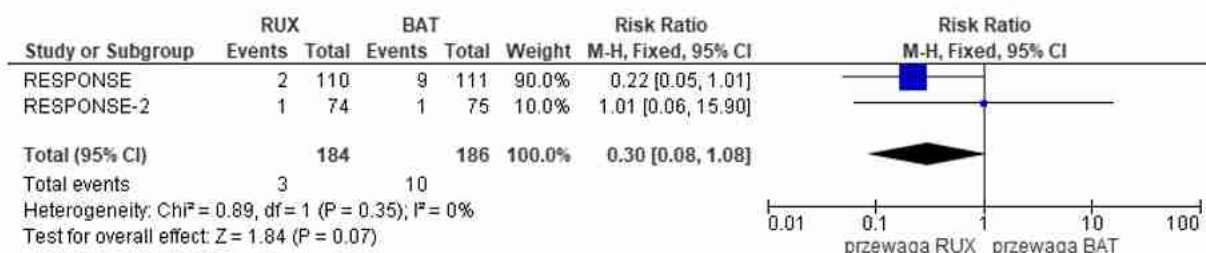
Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 4. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



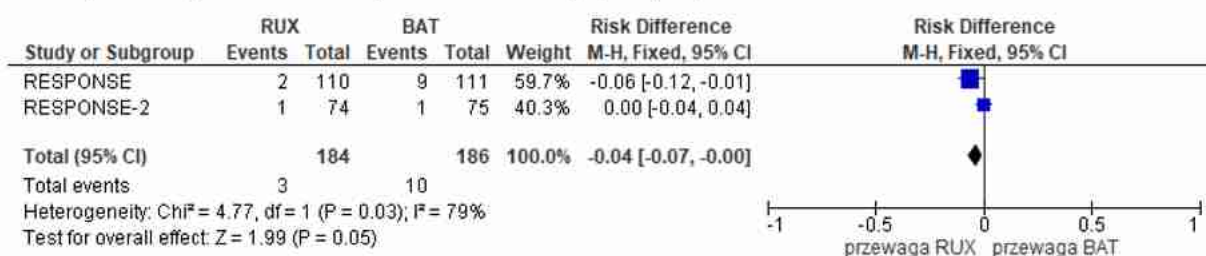
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 4. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



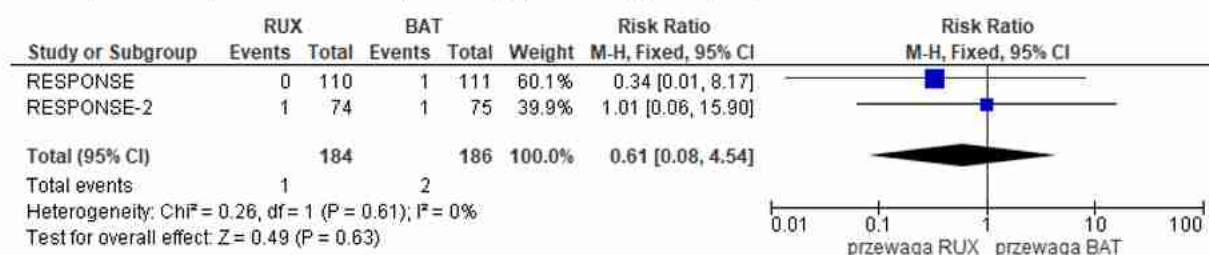
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



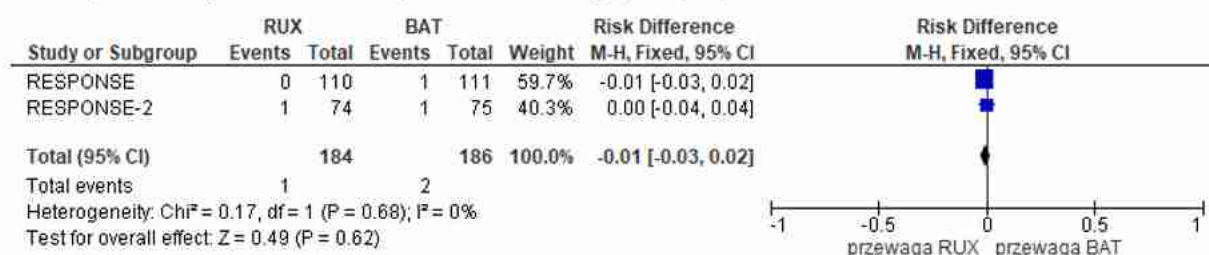
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia stopnia 3. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia stopnia 3. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.2.2 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W obu włączonych do analizy badaniach raportowano wystąpienie niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, z wyszczególnieniem rodzaju zaburzeń, występujących w ciągu 32 tyg. (RESPONSE) i 28 tyg. (RESPONSE-2) od rozpoczęcia leczenia. W Tab. 30 zestawiono niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach wraz z uwzględnieniem stopnia ciężkości.

Metaanaliza badań wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia świądu wszystkich stopni nasilenia była istotnie mniejsza w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii (RR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80; p=0,004; RD=-0,11; 95%CI: -0,19; -0,04; p=0,003; Tab. 30).

Terapia ruksolitynibem w porównaniu do BAT wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia duszności wszystkich stopni nasilenia w 32. tyg. leczenia (odpowiednio RR=5,55; 95%CI: 1,26; 24,46; p=0,024).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych dotyczących wszystkich stopni nasilenia nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a BAT.

Tab. 30 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie 32 i 28 tyg. leczenia w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Wszystkie stopnie ciężkości										
jakiegokolwiek AE	RESPONSE-2	59	74	79,7	60	75	80,0	0,967	1,00 (0,85; 1,17) p=0,967	0,00 (-0,13; 0,13) p=0,967
ból głowy	RESPONSE	18	110	16,36	21	111	18,92	0,618	0,86 (0,49; 1,53) p=0,619	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,618
	RESPONSE-2	7	74	9,46	8	75	10,67	0,807	0,89 (0,34; 2,32) p=0,807	-0,01 (-0,11; 0,08) p=0,806
Metaanaliza (fixed effect model)									0,87 (0,53; 1,42) p=0,58	-0,02 (-0,09; 0,05) p=0,58
biegunka	RESPONSE	16	110	14,55	8	111	7,21	0,080	2,02 (0,90; 4,52) p=0,088	0,07 (-0,01; 0,15) p=0,078
	RESPONSE-2	3	74	4,05	6	75	8,00	0,312	0,51 (0,13; 1,95) p=0,323	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,309
Metaanaliza (random effect model)									1,13 (0,30; 4,30) p=0,86	0,02 (-0,10; 0,13) p=0,78
zmęczenie	RESPONSE	16	110	14,55	17	111	15,32	0,872	0,95 (0,51; 1,78) p=0,872	-0,01 (-0,10; 0,09) p=0,872
	RESPONSE-2	5	74	6,76	6	75	8,00	0,772	0,84 (0,27; 2,65) p=0,772	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,772
Metaanaliza (fixed effect model)									0,92 (0,53; 1,60) p=0,77	-0,01 (-0,08; 0,06) p=0,77
świąd	RESPONSE	15	110	13,64	25	111	22,52	0,086	0,61 (0,34; 1,08) p=0,092	-0,09 (-0,19; 0,01) p=0,084
	RESPONSE-2	4	74	5,41	15	75	20,00	0,008	0,27 (0,09; 0,78) p=0,015	-0,15 (-0,25; -0,04) p=0,006
Metaanaliza (fixed effect model)									0,48 (0,29; 0,80) p=0,004	-0,11 (-0,19; -0,04) p=0,003
zawroty głowy	RESPONSE	13	110	11,82	11	111	9,91	0,648	1,19 (0,56; 2,55) p=0,649	0,02 (-0,06; 0,10) p=0,648
	RESPONSE-2	4	74	5,41	4	75	5,33	0,984	1,01 (0,26; 3,90) p=0,984	0,00 (-0,07; 0,07) p=0,984
Metaanaliza (fixed effect model)									1,14 (0,59; 2,22) p=0,69	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,69
skurcze mięśni	RESPONSE	13	110	11,82	5	111	4,50	0,047	2,62 (0,97; 7,11) p=0,058	0,07 (0,00; 0,14) p=0,045
duszność	RESPONSE	11	110	10,00	2	111	1,80	0,010	5,55 (1,26; 24,46) p=0,024	0,08 (0,02; 0,14) p=0,009
ból brzucha	RESPONSE	10	110	9,09	13	111	11,71	0,524	0,78 (0,36; 1,70) p=0,525	-0,03 (-0,11; 0,05) p=0,523
	RESPONSE-2	5	74	6,76	1	75	1,33	0,092	5,07 (0,61; 42,34) p=0,134	0,05 (-0,01; 0,12) p=0,091
Metaanaliza (random effect model)									1,53 (0,25; 9,17) p=0,64	0,02 (-0,07; 0,10) p=0,69
astenia	RESPONSE	8	110	7,27	12	111	10,81	0,359	0,67 (0,29; 1,58) p=0,363	-0,04 (-0,11; 0,04) p=0,358
	RESPONSE-2	5	74	6,76	6	75	8,00	0,772	0,84 (0,27; 2,65) p=0,772	-0,01 (-0,10; 0,07) p=0,772
Metaanaliza (fixed effect model)									0,73 (0,37; 1,45) p=0,37	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,36

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
zaparcia	RESPONSE-2	7	74	9,5	4	75	5,3	0,336	1,77 (0,54; 5,81) p=0,344	0,04 (-0,04; 0,13) p=0,335
wzrost masy ciała		7	74	9,5	1	75	1,3	0,028	7,09 (0,89; 56,26) p=0,064	0,08 (0,01; 0,15) p=0,026
obrzęk obwodowy		6	74	8,1	2	75	2,7	0,141	3,04 (0,63; 14,58) p=0,164	0,05 (-0,02; 0,13) p=0,139
ból kończyn		6	74	8,1	3	75	4,0	0,293	2,03 (0,53; 7,81) p=0,304	0,04 (-0,04; 0,12) p=0,292
gorączka		6	74	8,1	1	75	1,3	0,051	6,08 (0,75; 49,29) p=0,091	0,07 (0,00; 0,14) p=0,049
ból stawów		5	74	6,8	3	75	4,0	0,455	1,69 (0,42; 6,82) p=0,461	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,455
zapalenie pęcherza		5	74	6,8	0	75	0,0	0,022	11,15 (0,63; 198,07) p=0,101	0,07 (0,01; 0,13) p=0,032
grypa		5	74	6,8	5	75	6,7	0,982	1,01 (0,31; 3,36) p=0,982	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,982
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		4	74	5,4	2	75	2,7	0,395	2,03 (0,38; 10,73) p=0,406	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,395
krwiał		4	74	5,4	1	75	1,3	0,168	4,05 (0,46; 35,42) p=0,206	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,167
ból pleców		4	74	5,4	0	75	0,0	0,041	9,12 (0,50; 166,47) p=0,136	0,05 (0,00; 0,11) p=0,062
poty nocne		2	74	2,7	5	75	6,7	0,253	0,41 (0,08; 2,02) p=0,271	-0,04 (-0,11; 0,03) p=0,250
zakażenia górnych dróg oddechowych		2	74	2,7	7	75	9,3	0,089	0,29 (0,06; 1,35) p=0,114	-0,07 (-0,14; 0,01) p=0,085
nadciśnienie		7	74	9,5	3	75	4,0	0,183	2,36 (0,64; 8,80) p=0,199	0,05 (-0,03; 0,13) p=0,181
kaszel		2	74	2,7	2	75	2,7	0,989	1,01 (0,15; 7,01) p=0,989	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,989
rumień		1	74	1,4	3	75	4,0	0,317	0,34 (0,04; 3,17) p=0,342	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,314
zapalenie oskrzeli		2	74	2,7	1	75	1,3	0,552	2,03 (0,19; 21,88) p=0,560	0,01 (-0,03; 0,06) p=0,552
dławica piersiowa		2	74	2,7	0	75	0,0	0,152	5,07 (0,25; 103,78) p=0,292	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,234
szumy uszne		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
erytromelalgia		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
wzrost lipazy		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
zwiększona gammaglutamylotransferazy		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
zwiększony poziom kwasu moczowego we krwi		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468

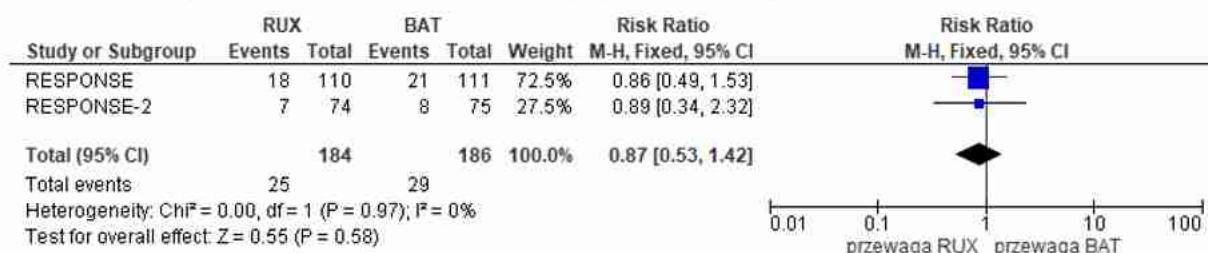
Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
hipoestezja		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
aftowe zapalenie jamy ustnej		0	74	0,0	3	75	4,0	0,82	0,14 (0,01; 2,75) p=0,199	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,121
owrzodzenie jamy ustnej		0	74	0,0	3	75	4,0	0,82	0,14 (0,01; 2,75) p=0,199	-0,04 (-0,09; 0,01) p=0,121
świąd wodny		0	74	0,0	2	75	2,7	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236
wstrząs septyczny		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
krwotok żołądkowo-jelitowy		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
zapalenie tkanki łącznej		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
migotanie przedsionków		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
niewydolność serca		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
wymioty		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
aspiracja oskrzelowa		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
hiponatremia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
omdlenia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
myśli samobójcze		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
niewydolność nerek		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
niewydolność oddechowa		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rogowacenie słoneczne		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
bakteryjne zapalenie płuc		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rak kolczystokomórkowy skóry		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rak pęcherza		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rak piersi		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
Stopień 3 lub 4										
ból głowy	RESPONSE	1	110	0,91	1	111	0,90	0,995	1,01 (0,06; 15,93) p=0,995	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,995
biegunka		0	110	0,0	1	111	0,90	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zmęczenie		0	110	0,0	3	111	2,70	0,083	0,14 (0,01; 2,76) p=0,198	-0,03 (-0,06; 0,01) p=0,125
świąd		1	110	0,91	4	111	3,60	0,178	0,25 (0,03; 2,22) p=0,215	-0,03 (-0,07; 0,01) p=0,175
zawroty głowy		0	110	0,0	0	111	0,0	-	-	-
skurcze mięśni		1	110	0,91	0	111	0,0	0,314	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
duszność		3	110	2,73	0	111	0,0	0,080	7,06 (0,37; 135,16) p=0,194	0,03 (-0,01; 0,06) p=0,124
ból brzucha		1	110	0,91	0	111	0,0	0,314	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
astenia		2	110	1,82	0	111	0,0	0,154	5,05 (0,24; 103,90) p=0,294	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,239
Stopień 3										
jakiegokolwiek AE		12	74	16,2	18	75	24,0	0,236	0,68 (0,35; 1,30) p=0,242	-0,08 (-0,21; 0,05) p=0,233
ból kończyn		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
astenia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
ból stawów		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
świąd		0	74	0,0	2	75	2,7	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236
zmęczenie		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
grypa		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
biegunka		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
nadciśnienie		4	74	5,4	3	75	4,0	0,685	1,35 (0,31; 5,83) p=0,686	0,01 (-0,05; 0,08) p=0,685
kaszel		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rumień		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
zapalenie oskrzeli	RESPONSE-2	1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
dławica piersiowa		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
szumy uszne		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
erytromelalgia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
wzrost lipazy		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
wzrost poziomu dehydrogenazy mleczanowej we krwi		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
zwiększona gammaglutamylotransferazy		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
zwiększony poziom kwasu moczowego we krwi		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
hipoestezja		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
aftowe zapalenie jamy ustnej		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
owrzodzenie jamy ustnej		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471

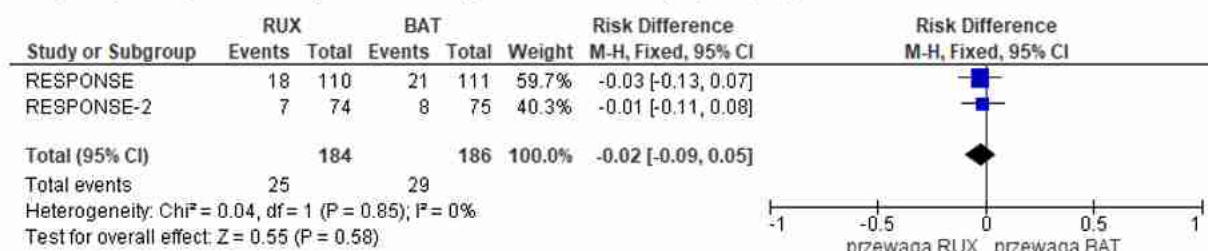
Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
świąd wodny		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
krwotok żołądkowo-jelitowy		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
zapalenie tkanki łącznej		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
migotanie przedsionków		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
niewydolność serca		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
wymioty		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
aspiracja oskrzelowa		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
hiponatremia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
omdlenia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
myśli samobójcze		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
niewydolność nerek		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
niewydolność oddechowa		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rogowacenie słoneczne		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
bakteryjne zapalenie płuc		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rak kolczystokomórkowy skóry		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rak pęcherza		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
rak piersi		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
anemia		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
małopłytkowość		0	74	0,0	2	75	2,7	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236
Ttombocytoza		0	74	0,0	2	75	2,7	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236
wzrost hematokrytu		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
leukocytoza		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
neutropenia		1	74	1,4	1	75	1,3	0,992	1,01 (0,06; 15,90) p=0,992	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,992
Stopień 4										
jakiegokolwiek AE	RESPONSE-2	1	74	1,4	2	75	2,7	0,568	0,51 (0,05; 5,47) p=0,575	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,566
nadciśnienie		1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468
wstrząs septyczny		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
anemia		0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	Kod badania	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
wzrost hematokrytu		0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
leukocytoza		0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
neutropenia		0	74	0,0	0	75	0,0	-	-	-
małopłytkowość		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
trombocytoza		0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471

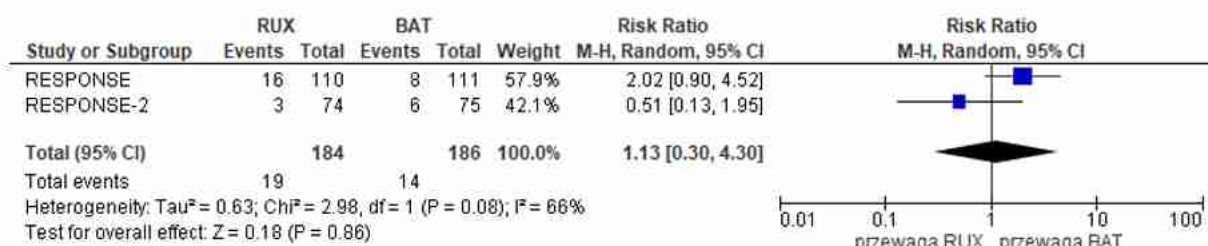
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



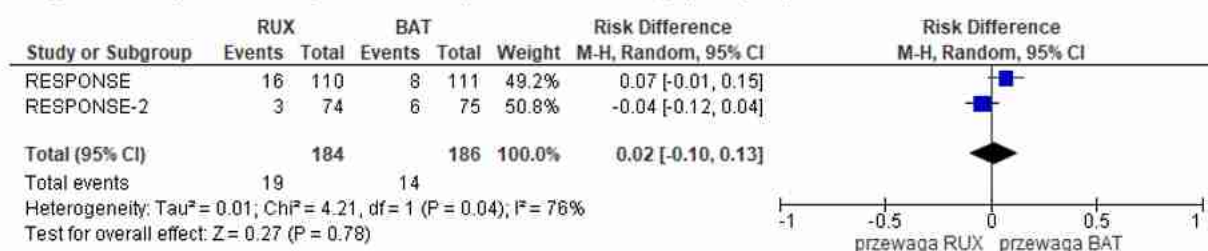
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



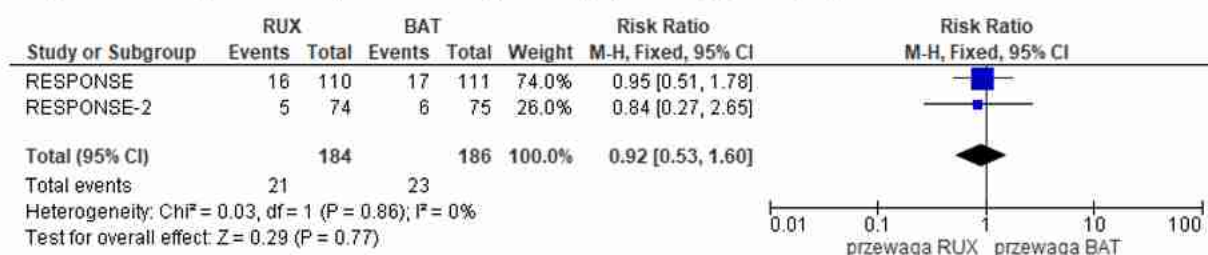
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: biegunka wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



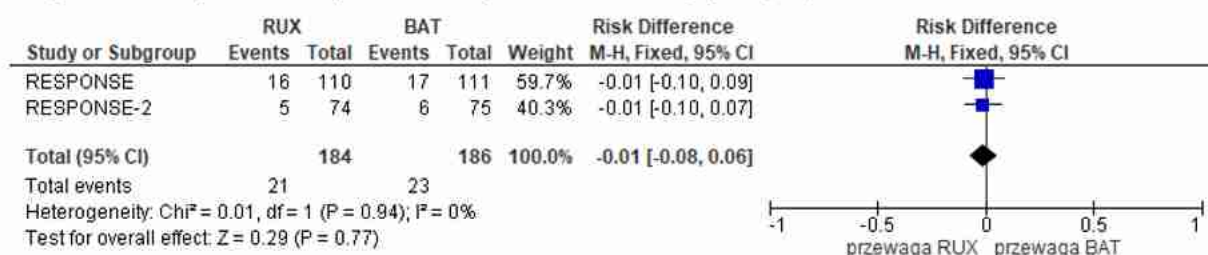
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: biegunka wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



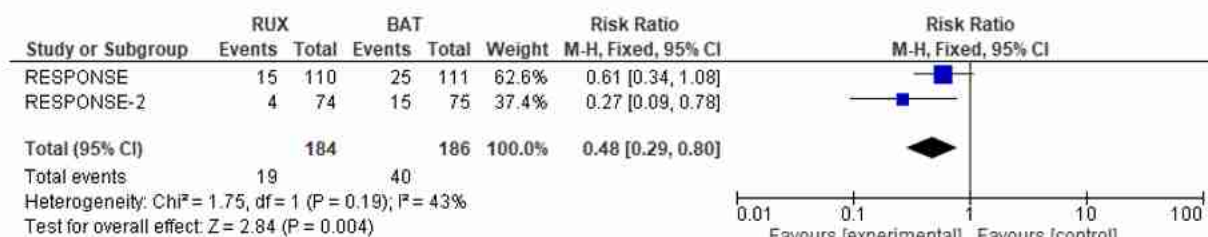
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmęczenie wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



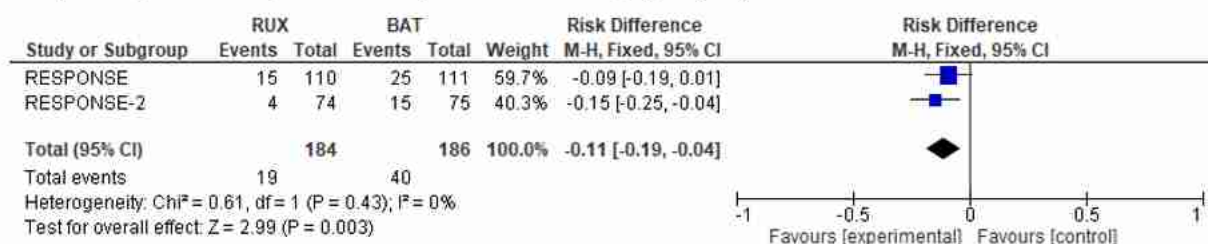
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmęczenie wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



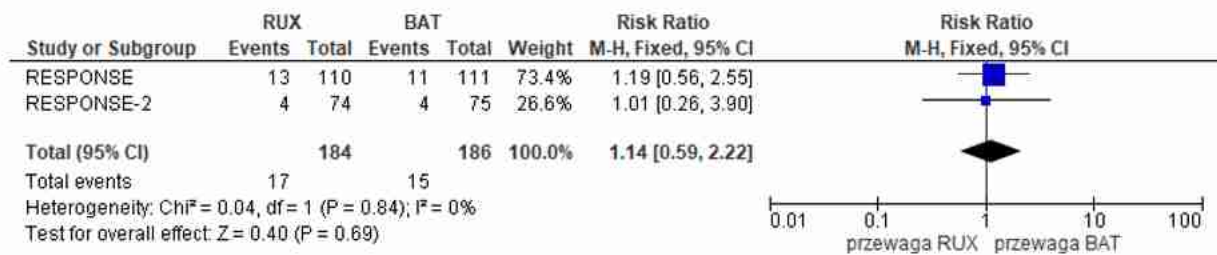
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: świąd wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



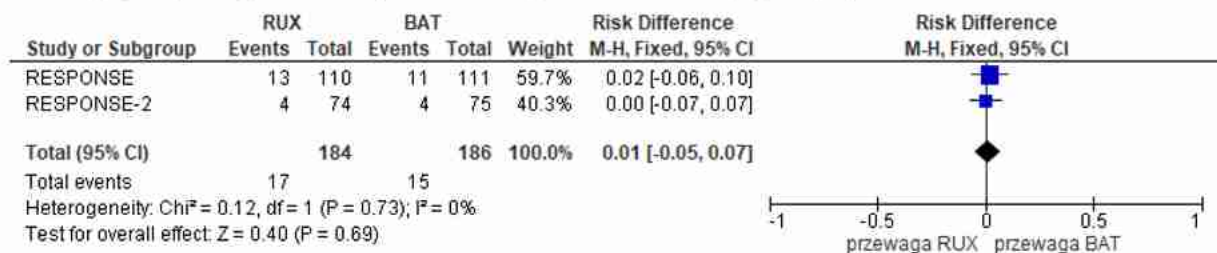
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: świąd wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



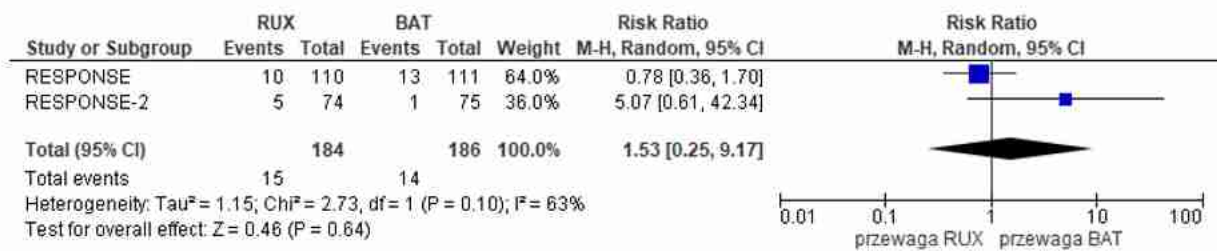
Ryc. 61 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zawroty głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



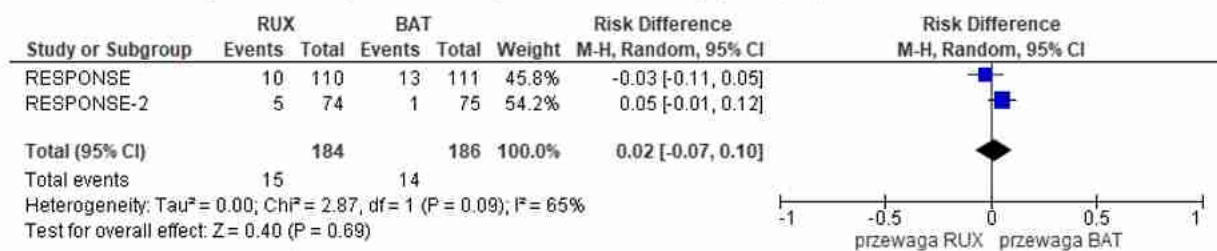
Ryc. 62 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zawroty głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



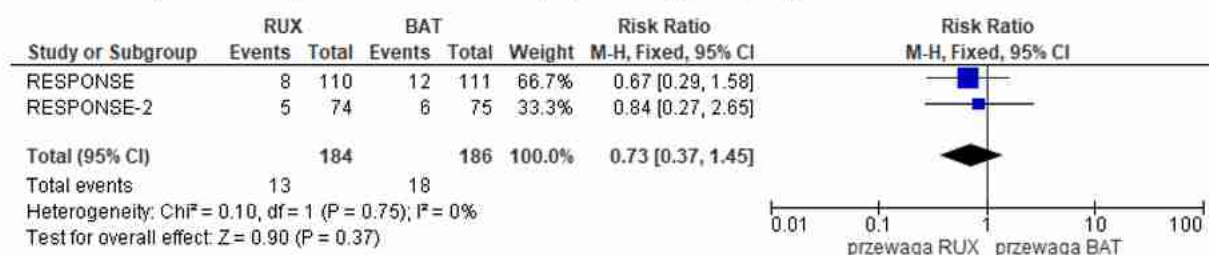
Ryc. 63 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból brzucha wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



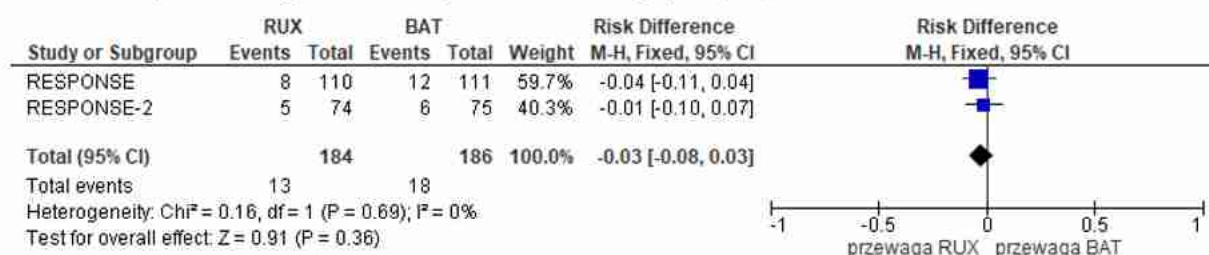
Ryc. 64 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból brzucha wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 65 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: astenia wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 66 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: astenia wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



4.4.2.3 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W Tab. 31 zestawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, z podziałem na stopień ciężkości zaburzeń podczas badań RESPONSE i RESPONSE-2.

Metaanaliza badań wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zakrzepowych wszystkich stopni ciężkości była istotnie mniejsza w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii (RR=0,22; 95%CI: 0,05; 1,03; p=0,05; RD=-0,04; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,03; Tab. 31).

W przypadku pozostałych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu a BAT.

Tab. 31 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe raportowane po 32 tyg. i 28 tyg.

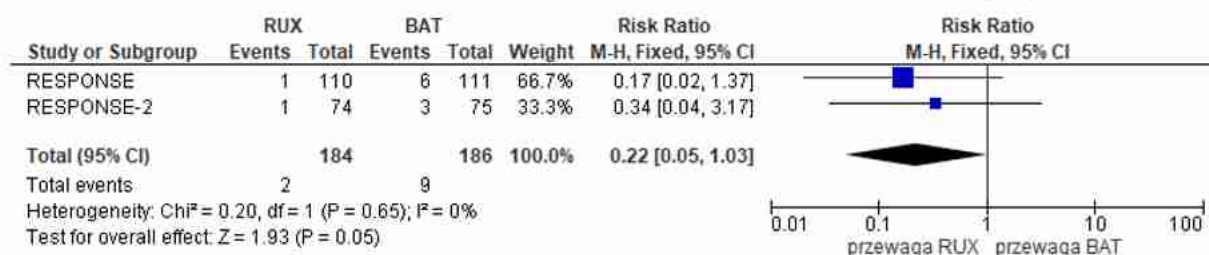
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i stopień ciężkości	Kod badania	RUX			BAT*			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Wszystkie stopnie										
wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	RESPONSE	1	110	0,91	6	111	5,41	0,056	0,17 (0,02; 1,37) p=0,096	-0,04 (-0,09; 0,00) p=0,054
	RESPONSE-2	1	74	1,4	3	75	4,0	0,317	0,34 (0,04; 3,17) p=0,342	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,314
Metaanaliza (fixed effect model)									0,22 (0,05; 1,03) p=0,05	-0,04 (-0,07; -0,00) p=0,03
zapalenie żył	RESPONSE-2	1	74	1,4	0	75	0,0	0,312	3,04 (0,13; 73,45) p=0,494	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,468

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i stopień ciężkości	Kod badania	RUX			BAT*			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
zakrzepica żyły wrotnej	RESPONSE	1	110	0,91	0	111	0,0	0,314	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
zawał mięśnia sercowego		0	110	0,0	1	111	0,90	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zakrzepica żył głębokich		0	110	0,0	2	111	1,80	0,157	0,20 (0,01; 4,16) p=0,300	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,240
zator tętnicy płucnej		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zawał śledziony		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zakrzepowe zapalenie żył		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zakrzepica		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
Stopień 1										
powierzchnowe zakrzepowe zapalenie żył	RESPONSE-2	0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
Stopień 2										
martwica palca	RESPONSE-2	0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
Stopień 3-4										
nawracające omdlenia z powodu mikroangiopatii mózgu	RESPONSE-2	0	74	0,0	1	75	1,3	0,319	0,34 (0,01; 8,16) p=0,504	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,471
wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	RESPONSE	1	110	0,91	2	111	1,8	0,566	0,50 (0,05; 5,48) p=0,574	-0,01 (-0,04; 0,02) p=0,565
zakrzepica żyły wrotnej		1	110	0,91	0	111	0,0	0,314	3,03 (0,12; 73,51) p=0,496	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,472
zawał mięśnia sercowego		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zakrzepica żył głębokich		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zator tętnicy płucnej		0	110	0,0	1	111	0,9	0,318	0,34 (0,01; 8,17) p=0,503	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,474
zawał śledziony		0	110	0,0	0	111	0,0	-	-	-

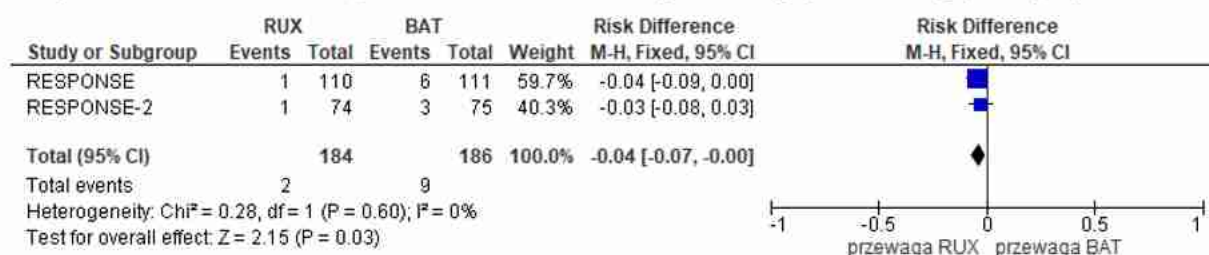
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i stopień ciężkości	Kod badania	RUX			BAT*			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
zakrzepowe zapalenie żył		0	110	0,0	0	111	0,0	-	-	-
zakrzepica		0	110	0,0	0	111	0,0	-	-	-

*jeden pacjent w grupie BAT miał zarówno zawał mięśnia sercowego, jak i zatorowość płucną;

Ryc. 67 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Miara wyników: ryzyko względne (RR).



Ryc. 68 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).



4.4.2.4 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 32 i przedstawiono wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat, oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2, na podstawie danych skumulowanych.

Metaanaliza badań wykazała, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni ciężkości i stopnia 3/4 była istotnie niższa w grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib w porównaniu do grupy najlepszej dostępnej terapii (odpowiednio IR_{ratio}=0,55; 95%CI: 0,35; 0,88; p=0,01; i IR_{ratio}=0,62; 95%CI: 0,43; 0,90; p=0,01).

Tab. 32 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie na 100 osobo lat*	Badanie	RUX		BAT**		IR _{ratio} (95% CI), p-value
		osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	
Wszystkie stopnie						
jakiegokolwiek AE	RESPONSE	170,0	64,7	72,8	145,6	0,44 (0,34; 0,57)
	RESPONSE-2	62,42	99,3	44,07	140,7	0,71 (0,50; 1,01)
Metaanaliza (random effect model)						0,55 (0,35; 0,88) p=0,01

Zdarzenie na 100 osobo lat*	Badanie	RUX		BAT**		IR _{ratio} (95% CI), p-value
		osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	
Stopień 3/4						
jakiegokolwiek AE	RESPONSE	170,0	28,8	72,8	44,0	0,65 (0,42; 1,01)
	RESPONSE-2	62,42	25,6	44,07	45,4	0,56 (0,29; 1,08)
Metaanaliza (fixed effect model)						0,62 (0,43; 0,90) p=0,01
*wskaźnik ≥ 10 na 100 osobo lat;						
** nie uwzględniono danych po przejściu pacjentów z BAT na leczenie RUX;						

Tab. 33 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie na 100 osobo lat*	Badanie	RUX		BAT**		IR _{ratio} (95% CI), p-value
		Osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	Osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	
Wszystkie stopnie						
anemia	RESPONSE	170,0	15,9	72,8	5,5	2,89
	RESPONSE-2	62,42	19,2	44,07	4,5	4,27
ból głowy	RESPONSE	170,0	13,5	170,0	28,8	0,47
	RESPONSE-2	62,42	14,4	44,07	18,2	0,79
biegunka	RESPONSE	170,0	12,4	170,0	12,4	1
	RESPONSE-2	62,42	4,8	44,07	13,6	0,35
zmęczenie	RESPONSE	170,0	11,2	170,0	23,3	0,48
	RESPONSE-2	62,42	9,6	44,07	13,6	0,71
świąd	RESPONSE	170,0	11,2	170,0	34,3	0,33
	RESPONSE-2	62,42	12,8	44,07	34,0	0,38
zawroty głowy	RESPONSE	170,0	8,8	170,0	15,1	0,58
małopłytkowość	RESPONSE	170,0	7,6	170,0	16,5	0,46
	RESPONSE-2	62,42	3,2	44,07	13,6	0,24
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	RESPONSE	170,0	7,6	170,0	12,4	0,61
ból stawów	RESPONSE	170,0	7,6	170,0	11,0	0,69
ból brzucha	RESPONSE	170,0	7,1	170,0	17,9	0,4
astenia	RESPONSE	170,0	5,9	170,0	16,5	0,36
	RESPONSE-2	62,42	8,0	44,07	13,6	0,59
poty nocne	RESPONSE	170,0	5,9	170,0	12,4	0,48
	RESPONSE-2	62,42	6,4	44,07	11,3	0,57
zaparcia	RESPONSE-2	62,42	12,8	44,07	9,1	1,41
nadciśnienie			12,8		6,8	1,88
wzrost masy ciała			12,8		2,3	5,57
obrzęk obwodowy			11,2		4,5	2,49
gorączka			11,2		2,3	4,87
ból kończyn			11,2		6,8	1,65

Zdarzenie na 100 osobo lat*	Badanie	RUX		BAT**		IR _{ratio} (95% CI), p-value
		Osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	Osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	
grypa			8,0		11,3	0,71
zakażenia górnych dróg oddechowych			3,2		15,9	0,2

Tab. 34 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie na 100 osobo lat*	Badanie	RUX		BAT**		IR _{ratio} (95% CI), p-value
		osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	osobo lata	częstość [na 100 osobolat]	
Stopień 3/4						
anemia	RESPONSE	170,0	1,2	72,8	0,0	-
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	2,3	0
ból głowy	RESPONSE	170,0	1,2	170,0	1,4	0,86
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	0,0	-
biegunka	RESPONSE	170,0	0,0	170,0	1,4	0
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	2,3	0
zmęczenie	RESPONSE	170,0	0,0	170,0	4,1	0
	RESPONSE-2	62,42	1,6	44,07	0,0	-
świąd	RESPONSE	170,0	0,6	170,0	5,5	0,11
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	4,5	0
zawroty głowy	RESPONSE	170,0	0,0	170,0	0,0	-
małopłytkowość	RESPONSE	170,0	2,4	170,0	2,7	0,89
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	6,8	0
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	RESPONSE	170,0	0,0	170,0	0,0	-
ból stawów	RESPONSE	170,0	0,0	170,0	1,4	0
ból brzucha	RESPONSE	170,0	1,2	170,0	0,0	-
astenia	RESPONSE	170,0	1,2	170,0	0,0	-
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	2,3	0
poty nocne	RESPONSE	170,0	0,0	170,0	0,0	-
	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	0,0	-
zaparcia	RESPONSE-2	62,42	0,0	44,07	0,0	-
nadciśnienie			8,0		6,8	1,18
wzrost masy ciała			0,0		0,0	-
obrzęk obwodowy			0,0		0,0	-
gorączka			0,0		0,0	-
ból kończyn			0,0		2,3	0
grypa			1,6		2,3	0,7

Zdarzenie na 100 osobo lat*	Badanie	RUX		BAT**		IR _{ratio} (95% CI), p-value
		osobo lata	częstość [na 100 osobo lat]	osobo lata	częstość [na 100 osobo lat]	
zakażenia górnych dróg oddechowych			0,0		0,0	-

4.4.2.5 Zgony

W badaniu RESPONSE, w ciągu 32 tyg. od rozpoczęcia leczenia nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów otrzymujących leczenie zgodnie z randomizacją.

W badaniu RESPONSE-2, w ciągu 28 tyg. od rozpoczęcia leczenia nie odnotowano żadnego zgonu wśród chorych leczonych ruksolitynibem. Zmarło dwóch pacjentów (3%) leczonych najlepszą dostępną terapią. Jeden zgon spowodowany był wstrząsem septycznym i miał miejsce w 152 dniu leczenia - pacjent ten nie otrzymywał żadnego leczenia aż do dnia 30, kiedy rozpoczęto leczenie merkaptopuryną w ramach leczenia towarzyszącego. Drugi zgon spowodowany był progresją choroby i wystąpił w 224 dniu leczenia - pacjent ten otrzymywał pegylowany interferon, a ostatnią dawkę przyjął w 48 dniu.

Tab. 35 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zgony raportowane po 32 i 28 tyg. leczenia w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
RESPONSE	32 tyg.	0	110	0,0	0	112	0,0	-	-	-
RESPONSE-2	28 tyg.	0	74	0,0	2	75	2,7	0,157	0,20 (0,01; 4,15) p=0,300	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,236

4.4.2.6 Pacjenci leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej

W publikacji Kiladjan 2018 oszacowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów, którzy byli leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych interferonem podczas faz randomizowanych badania RESPONSE i RESPONSE-2 przedstawiono w Tab. 36.

Najczęściej raportowanym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym występującym u $\geq 20\%$ pacjentów, raportowanym w obu włączonych do analizy badaniach był ból głowy wszystkich stopni ciężkości (RESPONSE - 45,6/100 osobo lat, RESPONSE-2 - 26,8/100 osobo lat) obserwowany podczas leczenia interferonem w trakcie trwania faz randomizowanych. Równie często raportowano występowanie świądu, astenii oraz zakażeń (ogółem). W badaniu RESPONSE, wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 20\%$ chorych, odnotowano zmęczenie, ból mięśni, aftowe zapalenie jamy ustnej, biegunkę oraz bezsenność. W badaniu RESPONSE-2 występowały również nudności, nadmierna potliwość, zmniejszenie masy ciała ora grypa.

Najczęściej raportowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym występującym u $\geq 5\%$ pacjentów, raportowanym w obu włączonych do analizy badaniach była leukocytoza

(RESPONSE - 11,4/100 osobo lat, RESPONSE-2 - 26,8/100 osobo lat) obserwowana podczas leczenia interferonem w trakcie trwania faz randomizowanych. Równie często raportowano występowanie trombocytozy, trombocytopenii oraz anemii. W badaniu RESPONSE, poza wymienionymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, odnotowano pojawienie się zakrzepicy oraz uderzeń gorąca.

W badaniu RESPONSE, w trakcie leczenia interferonem podczas faz randomizowanych raportowano występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych występujących z dowolną częstotliwością. Wszystkie z odnotowanych zdarzeń niepożądanych - depresja, hiperglikemia, dna moczanowa, zaburzenia serca, łagodny przerost gruczołu krokowego i hematuria występowały z częstotliwością równą 11,4/100 osobo lat. W badaniu RESPONSE odnotowano również spadek wartości hemoglobiny (11,4/100 osobo lat).

Tab. 36 Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem podczas fazy randomizowanej badań RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane*	Badanie	Wszystkie st., n (częstość na 100 osobo lat)^	St. 3 lub 4, n (częstość na 100 osobo lat)^
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (≥ 20%)			
Ból głowy	RESPONSE	4 (45,6)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	2 (26,8)	0 (0,0)
Świąd	RESPONSE	3 (34,2)	1 (11,4)
	RESPONSE-2	2 (26,8)	0 (0,0)
Astenia	RESPONSE	3 (34,2)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	2 (26,8)	0 (0,0)
Zakażenia (ogółem)	RESPONSE	2 (22,8)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	3 (40,3)	0 (0,0)
Zmęczenie	RESPONSE	3 (34,2)	1 (11,4)
Ból mięśni		2 (22,8)	0 (0,0)
Aftowe zapalenie jamy ustnej		2 (22,8)	0 (0,0)
Biegunka		2 (22,8)	0 (0,0)
Bezsenna		2 (22,8)	0 (0,0)
Nudności		2 (26,8)	0 (0,0)
Nadmierna potliwość		2 (26,8)	0 (0,0)
Zmniejszenie masy ciała		2 (26,8)	0 (0,0)
Grypa		2 (26,8)	0 (0,0)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane (≥ 5%)			
Anemia	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukocytoza	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	2 (26,8)	0 (0,0)
Trombocytoza	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	1 (13,4)	1 (13,4)
Trombocytopenia	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)
	RESPONSE-2	1 (13,4)	0 (0,0)
Uderzenia gorąca	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)

Zdarzenie niepożądane*	Badanie	Wszystkie st., n (częstość na 100 osobo lat)^	St. 3 lub 4, n (częstość na 100 osobo lat)^
Zakrzepica		1 (11,4)	0 (0,0)
Istotne zdarzenia niepożądane (dowolna częstość występowania)			
Depresja	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)
Hiperglikemia		1 (11,4)	0 (0,0)
Dna moczanowa		1 (11,4)	1 (11,4)
Zaburzenia serca (tachykardia)		1 (11,4)	1 (11,4)
Łagodny przerost gruczołu krokowego		1 (11,4)	1 (11,4)
Hematuria		1 (11,4)	0 (0,0)
Badania			
Spadek wartości hemoglobiny	RESPONSE	1 (11,4)	0 (0,0)
*zdarzenia niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych interferonem (n=13); ^skorygowany wskaźnik dla danego zdarzenia niepożądanego obliczono jako liczbę zdarzeń na 100 osobo lat ekspozycji;			

4.5 Wyniki obserwacji długoterminowych z badań RESPONSE

W obu włączonych do opracowania badaniach, przedstawiono wyniki pochodzące z obserwacji długoterminowych. W badaniu RESPONSE odnotowano wyniki z obserwacji 80-tygodniowej (Verstovsek 2016) oraz 5-letniej (Kiladjian 2020). W badaniu RESPONSE-2, wyniki przedstawione dla długoterminowych obserwacji ograniczono do 80 tygodni (Griesshammer 2018) oraz 5 lat (Passamonti 2022). W każdym z włączonych badań, wyniki przedstawione dla wydłużonego okresu obserwacji zawierały dane dotyczące pacjentów, którzy po randomizowanej fazie badania, przeszli ze standardowego schematu leczenia na terapię ruksolitynibem (98 pacjentów w badaniu RESPONSE oraz 58 chorych w badaniu RESPONSE-2).

W badaniu RESPONSE, pacjenci przydzieleni do grupy najlepszej dostępnej terapii mogli przejść na leczenie ruksolitynibem w 32. tygodniu, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub po upływie 32 tygodni ze względu na występujące objawy progresji choroby (tj. kwalifikacja do flebotomii lub progresja splenomegalii lub oba). W badaniu RESPONSE-2, wszyscy pacjenci zrandomizowani do ramienia BAT mogli przejść na leczenie ruksolitynibem, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub ze względów bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) po 80-tygodniowym i 5-letnim okresie obserwacji pacjentów. W przedłużonych fazach badań wszyscy pacjenci otrzymywali ruksolitynib w schemacie otwartym.

Liczbę pacjentów, którzy zostali włączeni do faz rozszerzonych badań RESPONSE i RESPONSE-2 przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 37). W badaniu RESPONSE, rozkład dawek ruksolitynibu, który otrzymywali pacjenci był podobny w 32 i 80 tygodniu leczenia - najczęściej podawano preparat w dawce 20 mg/dobę. W badaniu RESPONSE-2 mediana podawanej dawki ruksolitynibu wynosiła 20 mg/dobę (zakres 19,5 - 27,2 mg/dobę).

Tab. 37 Liczba pacjentów biorących udział w rozszerzonej fazie badań RESPONSE i RESPONSE-2.

Czas ekspozycji na ruksolitynib	Grupa RUX*	Grupa BAT*
RESPONSE		
mediana 111 tyg. w gr. RUX, mediana 75,6 tyg. w gr. BAT,	<ul style="list-style-type: none"> 91 ze 110 (82,7%) pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu było leczonych, a 19 ze 110 (17,3%) pacjentów przerwało leczenie; 	<ul style="list-style-type: none"> 81 z 98 (82,7%) pacjentów zrandomizowanych do gr. BAT, którzy zdecydowali się przejść na leczenie ruksolitynibem było leczonych, a 17 z 98 (17,3%) pacjentów przerwało leczenie;
mediana 255 tyg. (IQR 158-256) w gr. RUX, mediana 220 tyg. (IQR 135-223) w gr. BAT,	<ul style="list-style-type: none"> 72 ze 110 (65,5%) pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu ukończyło 5-letnią terapię, a 38 ze 110 (34,5%) przerwało leczenie; 	<ul style="list-style-type: none"> 64 z 98 (65,3%) pacjentów zrandomizowanych do gr. BAT, którzy zdecydowali się przejść na leczenie ruksolitynibem ukończyło 5-letnią terapię, a 34 z 98 (34,6%) pacjentów przerwało leczenie;
RESPONSE-2		
mediana 93,6 tyg. (zakres 0,1-128,9 tyg.) w gr. RUX, mediana 60,1 tyg w gr. BAT	<ul style="list-style-type: none"> 69 z 74 (93,2%) pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu było leczonych, a 5 z 74 (6,8%) pacjentów przerwało leczenie; 	<ul style="list-style-type: none"> 51 z 58 (87,9%) pacjentów zrandomizowanych do gr. BAT, którzy zdecydowali się przejść na leczenie ruksolitynibem było leczonych, a 7 z 58 (12,1%) pacjentów przerwało leczenie;
mediana 260 tyg. (zakres 257-261) w gr. RUX, mediana 225 tyg. (zakres 153-233) w gr. BAT	<ul style="list-style-type: none"> 59 z 69 (85,5%) pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu było leczonych, a 10 z 69 (15,5%) pacjentów przerwało leczenie; 	<ul style="list-style-type: none"> 38 z 51 (74,5%) pacjentów zrandomizowanych do gr. BAT, którzy zdecydowali się przejść na leczenie ruksolitynibem było leczonych, a 13 z 51 (25,5%) pacjentów przerwało leczenie;
*w fazie rozszerzonej wszyscy pacjenci otrzymywali ruksolitynib;		

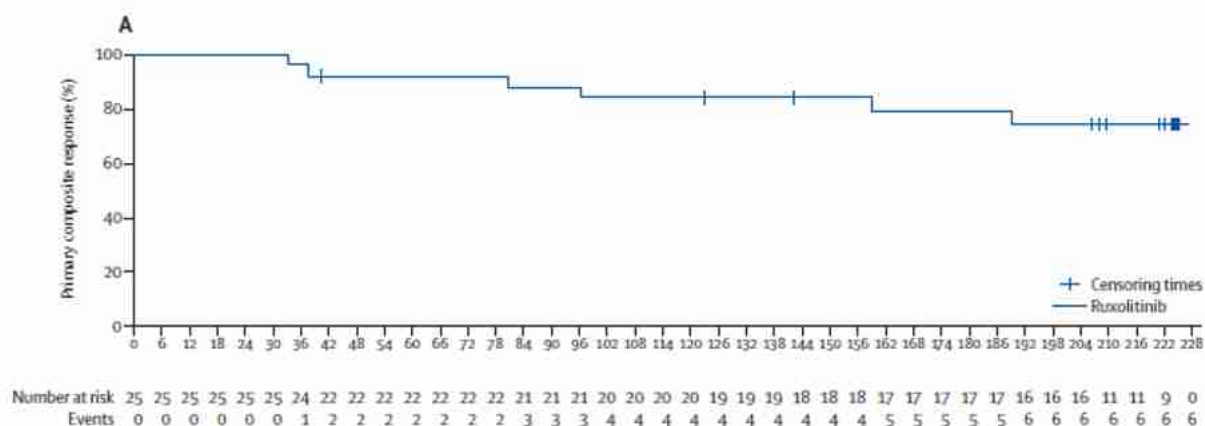
4.5.1 Analiza skuteczności

4.5.1.1 Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony

Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$

Prawdopodobieństwo utrzymania pierwotnej odpowiedzi na leczenie ≥ 80 tyg. oraz do 224 tyg. wyniosło odpowiednio 92% i 74% (95%CI: 51; 88; Ryc. 69). Mediana czasu trwania pierwotnej odpowiedzi na leczenie (kontrola Ht i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$) nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE.

Ryc. 69 Czas trwania pierwotnej odpowiedzi na leczenie (kontrola Ht i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$) wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020).



Kontrola hematokrytu

W badaniu RESPONSE, spośród 60% pacjentów leczonych ruksolitynibem, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 32. tyg. leczenia, u 24% chorych nastąpiła progresja choroby w trakcie 256 tyg. trwania badania. W badaniu RESPONSE-2, prawdopodobieństwo osiągnięcia przez pacjenta trwałej kontroli hematokrytu było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=17,74; 95%CI: 4,43; 71,09; p=0,000) po upływie 80 tygodni leczenia. Mediana czasu trwania trwałej kontroli hematokrytu nie została osiągnięta zarówno w ramieniu ruksolitynibu, jak i najlepszej dostępnej terapii. W 260. Tygodniu, trwałą kontrolę hematokrytu osiągnęło 16 (22%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu - 12 (27%) z 44 pacjentów, którzy nie tolerowali HU i 4 (13%) z 30 pacjentów, którzy byli oporni na HU (Tab. 39). W momencie odcięcia danych, oszacowana przez Kaplana-Meiera mediana czasu trwania kontroli hematokrytu nie została osiągnięta dla pacjentów w grupie ruksolitynibu. W grupie najlepszej dostępnej terapii nie można było ocenić odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w tygodniu 260, ponieważ w grupie BAT, po upływie 80 tyg. leczenia, nie pozostali żadni pacjenci.

W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 określono czas trwania kontroli hematokrytu. Mediana czasu trwania kontroli hematokrytu nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE. W badaniu RESPONSE, wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu, prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu do 80 tyg. wynosiło 89%. W badaniu RESPONSE-2, wśród pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę Ht w 28. tygodniu, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 80 tygodnia wynosiło 78% w ramieniu ruksolitynibu. Prawdopodobieństwo utrzymania kontroli hematokrytu w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 73% (95%CI: 60%; 83%).

Zmniejszenie objętości śledziony

Po 32 tygodniach leczenia w badaniu RESPONSE, większy odsetek chorych osiągnął $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu (40,0%) i tych, którzy przeszli na leczenie RUX (18,8%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi najlepszą dostępną terapię

(0,9%; Tab. 38). Po 32 tyg. leczenia średnia procentowa zmiana objętości śledziony w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -27,7% u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, -14,2% u pacjentów otrzymujących ruksolitynib po przejściu z BAT i 4,5% u pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię.

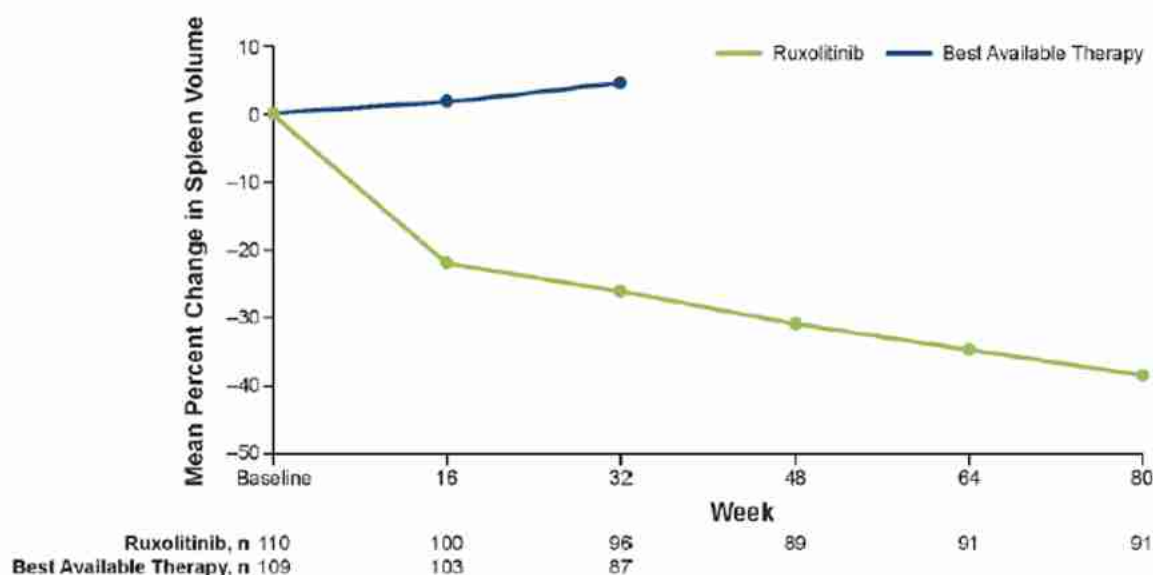
W grupie ruksolitynibu (89%) i w grupie pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem (86%), większość chorych osiągnęła zmniejszenie objętości śledziony w porównaniu do chorych otrzymujących BAT (49%) w czasie trwania 5-letniej obserwacji (Tab. 40).

Mediana czasu trwania odpowiedzi śledziony na leczenie nie została osiągnięta po 5-letnim okresie obserwacji w badaniu RESPONSE. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi śledziony na leczenie (zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) ruksolitynibem w 224 tyg. (licząc od 32 tyg.) wyniosło 72%.

Tab. 38 Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziony po 32 tygodniach leczenia w badaniu RESPONSE.

Zmiana objętości śledziony	RUX			RUX crossover			BAT		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Zwiększenie objętości	17	110	15,5	11	96	11,5	50	112	44,6
Zmniejszenie objętości									
0 - < 10%	4	110	3,6	9	96	9,4	16	112	14,3
10% - < 35%	33	110	30,0	21	96	21,9	20	112	17,9
$\geq 35\%$	44	110	40,0	18	96	18,8	1	112	0,9

Ryc. 70 Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowej podczas badania RESPONSE w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej po 80 tygodniach (Verstovsek 2016).



Tab. 39 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: trwała kontrola hematokrytu.

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
RESPONSE-2	80 tyg.	35	74	47,3	2	75	2,7	0,000	17,74 (4,43; 71,09) p=0,000	0,45 (0,33; 0,57) p=0,000
	260 tyg.	16	74	21,6	n.d.	n.d.	n.d.	-	-	-

n.d. - nie dotyczy;

Tab. 40 Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziona po 5 latach leczenia w badaniu RESPONSE.

Zmiana objętości śledziona	RUX			RUX crossover*			BAT		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Zmniejszenie	98	110	89,1	84	98	85,7	55	112	49,1
Zwiększenie	6	110	5,5	10	98	10,2	49	112	43,8
Brak zmiany	0	110	0,0	0	98	0,0	0	112	0,0
Brak danych dot. wartości wyjściowych lub późniejszych	6	110	5,5	4	98	4,1	8	112	7,1
Osiągnięcie $\geq 35\%$ zmniejszenia objętości	-	-	-	65	98	66,3	-	-	-

*wszyscy pacjenci, którzy przeszli z leczenia BAT na terapię RUX;

4.5.1.2 Całkowita remisja hematologiczna

W badaniu RESPONSE, wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej co najmniej do 80 tygodnia wyniosło 69%. Spośród 23,6% pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną w 32. tyg. leczenia, u 38% doszło do progresji choroby w trakcie 256 tyg. trwania badania. Prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej (definiowana jako osiągnięcie kontroli hematokrytu, $PLT \leq 400 \cdot 10^9/l$ i $WBC \leq 10 \cdot 10^9/l$) do 224 tyg. wyniosło 55% (95%CI: 32%; 73%).

W badaniu RESPONSE-2, prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji hematologicznej było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=9,12; 95%CI: 2,19; 37,93; p=0,002) po upływie 80 tygodni. W 260 tyg., 9 (12,2%) z 74 pacjentów w gr. RUX osiągnęło całkowitą remisję hematologiczną - 5 (11%) z 44 chorych, którzy nie tolerowali terapii HU i 4 (13%) z 30 chorych opornych na leczenie HU (Tab. 41). Mediana czasu trwania całkowitej remisji hematologicznej wyniosła 34 tygodnie w ramieniu ruksolitynibu. W grupie najlepszej dostępnej terapii nie można było ocenić odsetka pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną w tygodniu 260, ponieważ w grupie BAT, po upływie 80 tyg. leczenia, nie pozostali żadeni pacjenci.

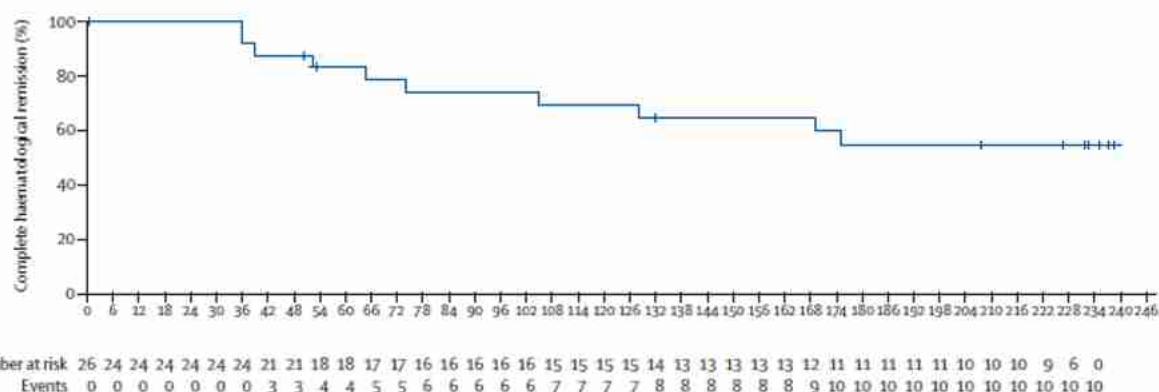
W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 określono czas trwania całkowitej remisji hematologicznej. W badaniu RESPONSE, u pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej przez co najmniej 80 tygodni wynosiło 69%. W badaniu RESPONSE-2, mediana czasu trwania całkowitej remisji hematologicznej wyniosła 34 tygodnie w ramieniu ruksolitynibu.

Tab. 41 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: całkowita remisja hematologiczna

Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
RESPONSE	80 tyg.	18	74	24,3	2	75	2,7	0,000	9,12 (2,19; 37,93) p=0,002	0,22 (0,11; 0,32) p=0,000
	260 tyg.	9	74	12,2	n.d.	n.d.	n.d.	-	-	-

n.d. - nie dotyczy;

Ryc. 71 Czas trwania całkowitej remisji hematologicznej wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020).



4.5.1.3 Zmiana kwalifikacji do flebotomii

W badaniu RESPONSE, spośród 98 pacjentów przyjmujących ruksolitynib w 32. tygodniu trwania badania, 88 pacjentów (89,8%) nie miało wykonywanych zabiegów flebotomii pomiędzy 32, a 80 tygodniem trwania badania.

W badaniu RESPONSE, 83% pacjentów leczonych ruksolitynibem (94 pacjentów podległo ocenie pomiędzy 80 tyg., a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 6,4% chorych wymagało trzech lub więcej zabiegów upuszczania krwi w 256 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem ze standardowej terapii, 87,3% chorych (79 pacjentów podległo ocenie pomiędzy 80 tyg., a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 7,6% pacjentów wymagało trzech lub więcej flebotomii w 256 tygodniu terapii (Tab. 42). Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do grupy ruksolitynibu lub chorzy, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem ze standardowej terapii wymagali mniejszej liczby flebotomii w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy BAT.

W badaniu RESPONSE-2, podczas 5-letniego okresu obserwacji, 51 (69%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 27 (36%) z 75 pacjentów w grupie najlepszej dostępnej terapii nie wymagało flebotomii (Tab. 43).

Tab. 42 Skuteczność ruksolitynibu: liczba flebotomii wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE.

Liczba flebotomii	Czas obserwacji	RUX			RUX crossover		
		n	N	%	n	N	%
0 flebotomii	8 tyg.	91	110	82,7	76	98	77,6
	32 tyg.	85	106	80,2	84	95	88,4
	80 tyg.	88	98	89,8	74	92	80,4
	256 tyg.	78	94	83,0	69	79	87,3
1 flebotomia	8 tyg.	15	110	13,6	20	98	20,4
	32 tyg.	14	106	13,2	3	95	3,2
	80 tyg.	7	98	7,1	12	92	13,0
	256 tyg.	6	94	6,4	2	79	2,5
2 flebotomie	8 tyg.	2	110	1,8	2	98	2,0
	32 tyg.	4	106	3,8	3	95	3,2
	80 tyg.	0	98	0,0	1	92	1,1
	256 tyg.	4	94	4,3	2	79	2,5
≥ 3 flebotomie	8 tyg.	1	110	0,9	0	98	0,0
	32 tyg.	3	106	2,8	5	95	5,3
	80 tyg.	3	98	3,1	5	92	5,4
	256 tyg.	6	94	6,4	6	79	7,6

Tab. 43 Skuteczność ruksolitynibu: liczba flebotomii wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE-2.

Liczba flebotomii	RUX			RUX crossover		
	n	N	%	n	N	%
0	51	74	68,9	16	58	27,6
1 lub 2	12	74	16,2	23	58	39,7
>2 do ≤4	7	74	9,5	16	58	27,6
>4 do ≤6	4	74	5,4	2	58	3,4
>6 do ≤8	0	74	0,0	1	58	1,7

4.5.1.4 Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

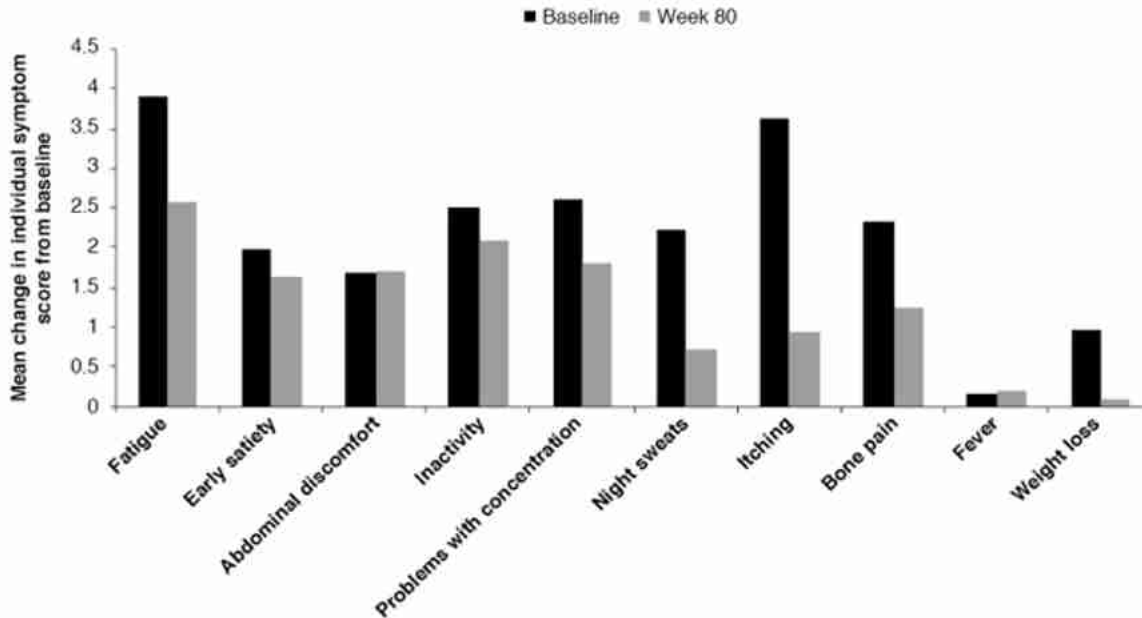
4.5.1.4.1 Nasilenie objawów związanych z chorobą (MPN-SAF TSS)

W badaniu RESPONSE-2, w 80 tygodniu leczenia, oceniono częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonego za pomocą kwestionariusza MPN-SAF o co najmniej 50% względem poziomu wyjściowego. W 80 tyg. leczenia, około 45% pacjentów leczonych ruksolitynibem osiągnęło 50% redukcję nasilenia objawów klinicznych. Zmianę względem poziomu wyjściowego w kwestionariuszu MPN-SAF obserwowano dla każdej z 10 domen, przy czym największa różnica obserwowana była dla domeny związanej ze świądem oraz nocnymi potami i zmęczeniem. Najmniejsza zmiana nastąpiła w domenie dotyczącej odczuwanego dyskomfortu w jamie brzusznej oraz gorączki (Ryc. 72).

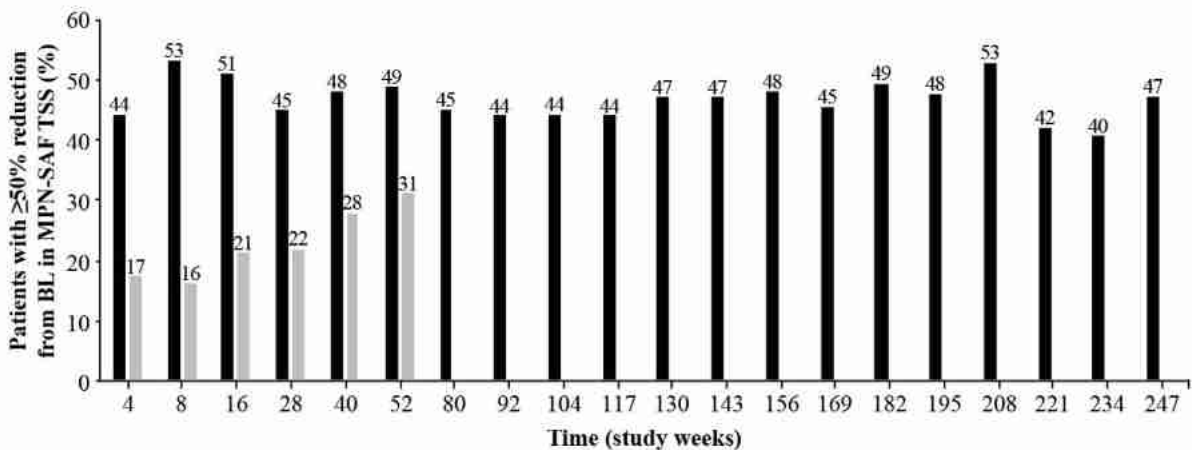
W badaniu RESPONSE-2, na wizycie kończącej leczenie, odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją od wartości wyjściowej w MPN-SAF TSS był większy w grupie ruksolitynibu niż

w grupie najlepszej dostępnej terapii (odpowiednio 28 (45%) z 62 pacjentów vs 10 (16%) z 63 pacjentów) (Ryc. 73).

Ryc. 72 Mediana zmiany w kwestionariuszu MPN-SAF (poszczególne domeny) w badaniu RESPONSE obserwowana w 80 tygodniu leczenia (Griesshammer 2018).



Ryc. 73 Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją w porównaniu do poziomu wyjściowego w kwestionariuszu MPN-SAF TSS (Passamonti 2022).



4.5.1.4.2 Nasilenie świądu (PSIS)

W obu włączonych do opracowania randomizowanych badaniach klinicznych RESPONSE i RESPONSE-2, z wykorzystaniem kwestionariusza PSIS (ang. *Pruritus Symptom Impact Scale*), oceniano nasilenie świądu oraz określano, jak uciążliwe było ono dla pacjenta w różnych przedziałach czasu. Raportowano zmianę wartości osiąganą w kwestionariuszu PSIS w 256 tyg. (RESPONSE) i 80 tyg. (RESPONSE-2) leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej.

W badaniu RESPONSE-2, po upływie 80 tyg. terapii, 71% pacjentów leczonych ruksolitynibem osiągnęło poprawę w kwestionariuszu PSIS, w tym 40,8% bardzo dużą poprawę i 30,6% dużą

poprawę. W badaniu RESPONSE, po upływie 256 tyg. leczenia największy odsetek pacjentów (32,7%) osiągnął bardzo dużą poprawę w redukcji nasilenia objawów świądu (Tab. 44).

Po upływie 5 lat leczenia, w badaniu RESPONSE-2, 74% pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłosiło poprawę ("bardzo duża poprawa" lub "duża poprawa") w kwestionariuszu PSIS). W grupie BAT odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa ("bardzo duża poprawa" lub "duża poprawa") w kwestionariuszu PSIS świądu na koniec leczenia wynosił 15%.

Tab. 44 Skuteczność ruksolitynibu: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę w kwestionariuszu PSIS po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2 i 256 tyg. w badaniu RESPONSE.

Zmiana w PSIS	RESPONSE-2 (80 tyg.)			RESPONSE (256 tyg.)		
	n	N	%	n	N	%
Poprawa						
Bardzo duża	20	49	40,8	32	98	32,7
Duża	15	49	30,6	11	98	11,2
Minimalna	2	49	4,1	4	98	4,1
Brak zmiany	9	49	18,4	6	98	6,1
Pogorszenie						
Minimalne	3	49	6,1	1	98	1,0
Duże	-	-	-	0	98	0,0
Bardzo duże	-	-	-	0	98	0,0

4.5.1.4.3 Ogólne odczucie zmiany (PGIC)

W badaniu RESPONSE-2, po upływie 80 tyg. leczenia, z wykorzystaniem kwestionariusza PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*), oceniano ogólne odczucie zmiany przez pacjenta.

Największy odsetek pacjentów osiągnął dużą poprawę (31,1%) w ogólnym odczuciu zmiany oraz bardzo dużą poprawę (29,7%). Żaden z pacjentów leczonych ruksolitynibem nie doświadczył minimalnego pogorszenia w kwestionariuszu PGIC, a najmniejszy odsetek pacjentów (12,2%) doświadczył minimalnej poprawy (Tab. 45).

Po upływie 5 lat terapii w badaniu RESPONSE-2, ogólne odczucie zmiany przez pacjenta było zgłaszane przez większy odsetek chorych leczonych ruksolitynibem w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (bardzo duża poprawa: odpowiednio 23% vs 3%, duża poprawa: odpowiednio 30% vs 12%).

Tab. 45 Skuteczność ruksolitynibu: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę w kwestionariuszu PGIC po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2.

Zmiana w PGIC	RUX		
	n	N	%
Poprawa			
Bardzo duża	22	74	29,7
Duża	23	74	31,1
Minimalna	9	74	12,2
Brak zmiany	10	74	13,5
Pogorszenie			
Minimalne	0	74	0,0

Zmiana w PGIC	RUX		
	n	N	%
Duże	-	-	-

4.5.1.4.4 Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)

W obu włączonych do analizy badaniach oceniono jakość życia. W badaniu RESPONSE wykorzystano kwestionariusz EORT QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*), a w badaniu RESPONSE-2 kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *EuroQol-5D-5L*).

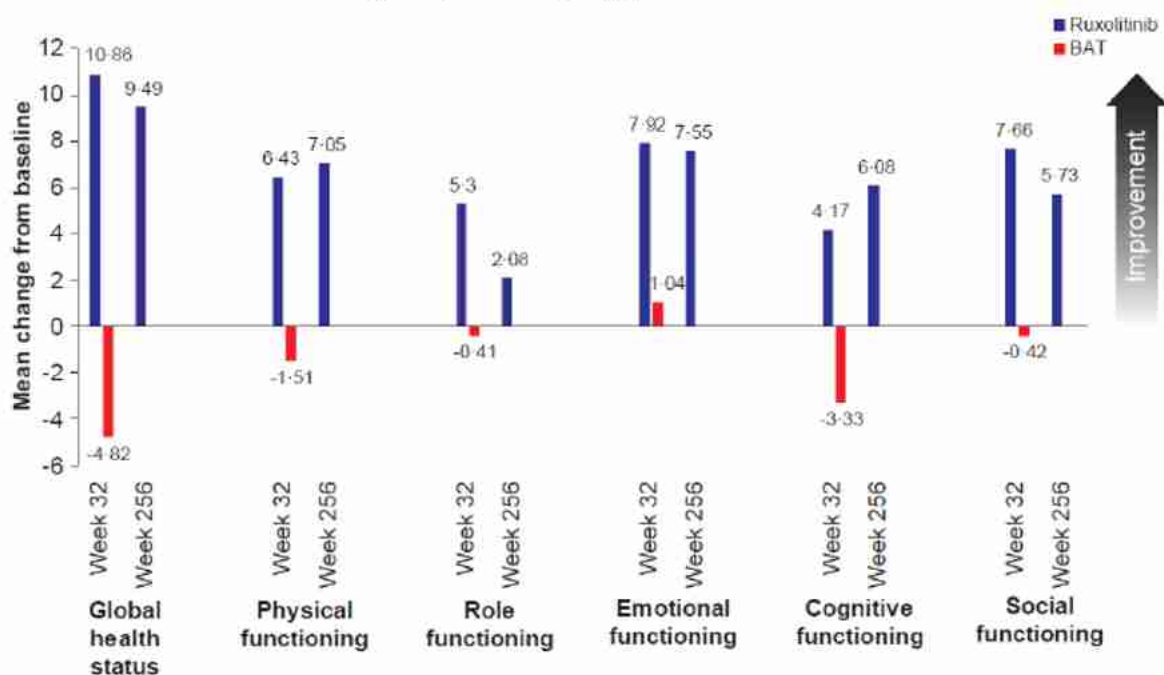
Po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2, największy odsetek pacjentów (75,7%) osiągnął poprawę w domenie dotyczącej dbania o siebie kwestionariusza EQ-5D-5L. Równie wysoki odsetek chorych leczonych ruksolitynibem osiągnął poprawę w domenie dotyczącej zwykłych czynności (60,8%) oraz mobilności (56,8%). Połowa pacjentów (50,0%) osiągnęła poprawę w domenie dotyczącej bólu/dyskomfortu (Tab. 46).

Po 256 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE, największa zmiana osiągnięta w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 przez pacjentów leczonych ruksolitynibem została zaobserwowana w domenie dotyczącej pełnienia odpowiedniej roli, gdzie średnia zmiana obserwowana w 256 tyg. leczenia w porównaniu do wartości z 32 tyg. wyniosła 3,22. W domenie dotyczącej funkcjonowania społecznego średnia zmiana obserwowana w 256 tyg. wyniosła 1,93, a w domenie dotyczącej funkcji poznawczych zmiana wyniosła 1,91. W pozostałych domenach kwestionariusza obserwowane zmiany nie były tak wysokie, jednak nadal zauważalne (Ryc. 74).

Tab. 46 Skuteczność ruksolitynibu: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę w kwestionariuszu EQ-5D-5L po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2.

Domena EQ-5D-5L	RUX		
	n	N	%
Mobilność	42	74	56,8
Dbanie o siebie	56	74	75,7
Zwykłe czynności	45	74	60,8
Ból/dyskomfort	37	74	50,0
Niepokój/depresja	39	74	52,7

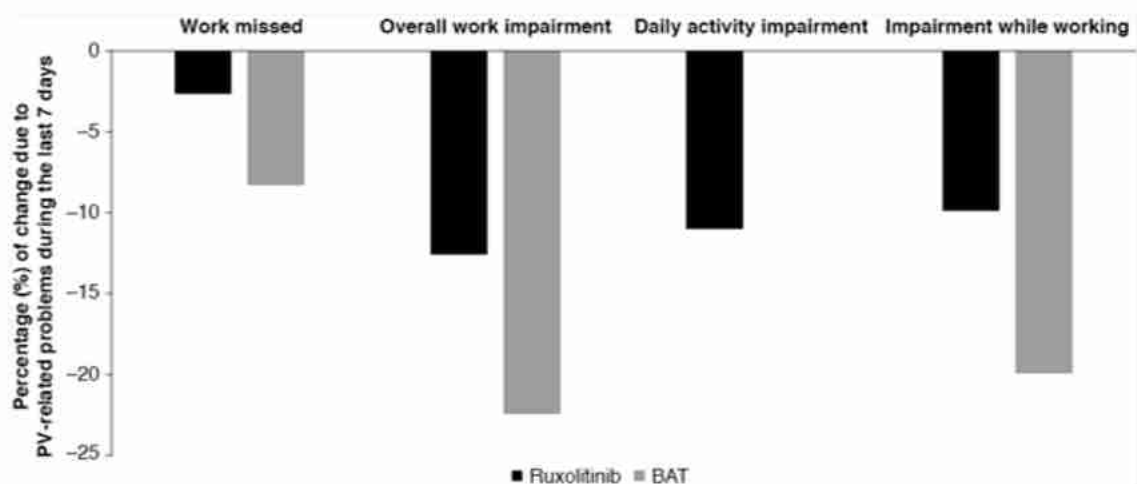
Ryc. 74 Średnia zmiana w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 osiągnięta przez pacjentów po 256 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020_supp).



4.5.1.4.5 Pogorszenie wydajności pracy i aktywności życiowej (WPAI)

W badaniu RESPONSE-2 oceniono pogorszenie wydajności pracy oraz aktywności życiowej za pomocą kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) w 52 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, jak i terapią standardową, odnotowano poprawę względem wartości wyjściowej wyników poszczególnych domen kwestionariusza WPAI zmierzonych w ciągu ostatnich 7 dni. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 11,1% w domenie zaburzenia codziennych czynności oraz 10% w domenie wydajności podczas pracy. W pozostałych domenach odnotowano również wysokie różnice wynoszące 9,7% w domenie ogólnej produktywności oraz 5,6% w domenie dotyczącej nieobecności w pracy (Ryc. 75).

Ryc. 75 Średnia zmiana w kwestionariuszu WPAI w badaniu RESPONSE-2, obserwowana w 52 tygodniu leczenia (Griesshammer 2018_supp).



4.5.1.5 Przeżycie całkowite

W badaniu RESPONSE, obserwacja przeżycia miała zastosowanie tylko wśród pacjentów, którzy ukończyli lub przegrali leczenie przed 256 tyg. trwania badania lub kontynuowali leczenie do czasu, w którym poddani zostali obserwacji w 256 tyg. od randomizacji. Większość pacjentów przerwała udział w badaniu w lub przed wizytą w 256 tyg. i zostali oni poddani cenzorowaniu.

W analizie przeżycia całkowitego przeprowadzonego w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach leczenia wyniosło 91,9% w grupie ruksolitynibu i 91,0% w grupie najlepszej dostępnej terapii. Oszacowania dotyczące przeżycia po 5 latach obserwacji nie wskazują na istotne różnice pomiędzy grupą ruksolitynibu, a najlepszej dostępnej terapii. W grupie ruksolitynibu liczącej 110 pacjentów odnotowano wystąpienie 10-ciu zdarzeń i 100 chorych zostało cenzorowanych. W grupie najlepszej dostępnej terapii liczącej 112 pacjentów, odnotowano wystąpienie 9-ciu zdarzeń i 103 pacjentów poddanych zostało cenzorowaniu. W 256 tyg. leczenia 77 pacjentów było narażonych w grupie ruksolitynibu i wystąpiło 8 zdarzeń, a w grupie BAT 71 odnotowano pacjentów narażonych i wystąpienie 8 zdarzeń.

W badaniu RESPONSE-2, trzech pacjentów leczonych ruksolitynibem zmarło w porównaniu z sześcioma pacjentami w grupie najlepszej dostępnej terapii (Tab. 48). Zarówno w grupie ruksolitynibu, jak i najlepszej dostępnej terapii, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W 260 tyg. badania całkowite przeżycie wyniosło 96% w grupie ruksolitynibu i 91% w grupie najlepszej dostępnej terapii.

Tab. 47 Przeżycie całkowite pacjentów z badania RESPONSE w trakcie 256 tygodni obserwacji.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Interwencja	Zgon			HR*† (95%CI)	p
				n	N	%		
RESPONSE	Kiladjian 2020	256 tyg.	RUX	10	110	9,1	0,95 (0,38; 2,41)	
			BAT	9	112	8,0		

* na podstawie publikacji źródłowej;
† analizę przeżycia przeprowadzono w grupach zgodnych z randomizacją na początku badania RESPONSE;

Tab. 48 Przeżycie całkowite pacjentów z badania RESPONSE-2 w trakcie 260 tygodni obserwacji.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Interwencja	Zgon			HR† (95%CI)	p
				n	N	%		
RESPONSE-2	Passamonti 2022	256 tyg.	RUX	3	74	4,1	b.d.	
			BAT	6	75	8,0		

† analizę przeżycia przeprowadzono w grupach zgodnych z randomizacją na początku badania RESPONSE;

W badaniu RESPONSE-2 w grupie ruksolitynibu, średnia wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości równej 42,8% do 39,6% w 80 tyg. i 39,5% w 260 tyg. podobnie jak wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem, gdzie wartość hematokrytu uległa zmniejszeniu z wartości 45,9% do 40,5% w 80 tyg. i 39,3 w 260 tyg. (Tab. 49).

Tab. 49 Porównanie skuteczności ruksolitynibu w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: średnia wartość hematokrytu.

Okres obserwacji	Badanie	RUX		RUX crossover	
		Średnia [%]	N	Średnia [%]	N
80 tyg.	RESPONSE	39,4	93	40,8	18
	RESPONSE-2	39,6	61	40,5	-
260 tyg.	RESPONSE-2	39,5	40	39,3	-

4.5.1.8 Zmiana średniej liczby płytek krwi

W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 oceniono zmianę średniej liczby płytek krwi w 80 tygodniu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej.

W badaniu RESPONSE w grupie ruksolitynibu, średnia liczba płytek krwi uległa zmniejszeniu z wartości początkowej równej $486,5 \times 10^9/l$ do wartości $286,5 \times 10^9/l$ podobnie jak w grupie pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem, gdzie średnia liczba płytek krwi zmniejszyła się z wartości początkowej $497,3 \times 10^9/l$ do wartości $351,4 \times 10^9/l$ w 80 tygodniu (Tab. 50). W badaniu RESPONSE-2, średnia liczba płytek krwi uległa zmniejszeniu z wartości $468,0 \times 10^9/l$ na początku do wartości $398,2 \times 10^9/l$ w 80 tygodniu wśród pacjentów z ramienia ruksolitynibu (Tab. 50).

W badaniu RESPONSE, u 25 z 54 (46%) pacjentów, u których liczba płytek krwi była większa niż $400 \times 10^9/l$ na początku badania, liczba PLT uległa zmniejszeniu do wartości $< 400 \times 10^9/l$ przed upływem 256 tygodnia leczenia.

Tab. 50 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: średnia liczba płytek krwi.

Okres obserwacji	Badanie	RUX		RUX crossover	
		Średnia [$\times 10^9/l$]	N	Średnia [$\times 10^9/l$]	N
80 tyg.	RESPONSE	286,5	93	351,4	18
	RESPONSE-2	398,2	66	-	-

4.5.1.9 Zmiana średniej liczby leukocytów

W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 oceniono zmianę średniej wartości hematokrytu w 80 tygodniu leczenia w porównaniu do wartości wyjściowej.

W badaniu RESPONSE w grupie ruksolitynibu, średnia liczba leukocytów uległa zmniejszeniu z wartości początkowej równej $17,6 \times 10^9/l$ do wartości $10,8 \times 10^9/l$ podobnie jak w grupie pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem, gdzie średnia liczba leukocytów uległa zmniejszeniu z wartości równej $17,9 \times 10^9/l$ do wartości $12,5 \times 10^9/l$ w 80 tygodniu (Tab. 51). W badaniu RESPONSE-2, średnia liczba leukocytów uległa zmniejszeniu w grupie ruksolitynibu z wartości $11,9 \times 10^9/l$ do wartości $9,8 \times 10^9/l$ w 80 tyg. leczenia (Tab. 51).

W badaniu RESPONSE, spośród 87 pacjentów z liczbą leukocytów większą niż $10 \times 10^9/l$ na początku trwania badania, u 36 (41%) chorych liczba białych krwinek wyniosła $10 \times 10^9/l$ przed upływem 256 tygodnia leczenia.

Tab. 51 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: średnia liczba leukocytów.

Okres obserwacji	Badanie	RUX		RUX crossover	
		Średnia [$\times 10^9/l$]	N	Średnia [$\times 10^9/l$]	N
80 tyg.	RESPONSE	10,8	93	12,5	18
	RESPONSE-2	9,8	66	-	-

4.5.1.10 Obciążenie allelem V617F genu JAK2

W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 raportowano zmianę obciążenia allelem V617F genu JAK2 po upływie 80 tygodni leczenia.

W badaniu RESPONSE, w 80 tygodniu leczenia, średnia procentowa zmiana obciążenia allelem V617F w porównaniu do wartości wyjściowej, w grupie pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu wyniosła -22,0%. Wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem z terapii standardowej, średnia procentowa zmiana wyniosła -6,7% po 48 tygodniach od przejścia na leczenie ruksolitynibem (Tab. 53).

W badaniu RESPONSE-2, po upływie 80 tygodni leczenia nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zmniejszeniu obciążenia allelem V617F (Tab. 52). Mediana obciążenia allelem V617F zmniejszała się do 260. tyg. trwania terapii, z medianą zmiany wynoszącą -15%. Wśród 58 pacjentów, którzy przeszli do ramienia ruksolitynibu, mediana obciążenia allelem V617F w momencie zmiany terapii wynosiła 73%, a następnie stopniowo malała (mediana zmiany -14% w 260 tyg.) (Tab. 53).

W badaniu RESPONSE, 94,5% pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu posiadało mutację V617F genu JAK2 ze średnim obciążeniem allelem wynoszącym 76%. W trakcie leczenia średnie obciążenie allelem V617F uległo zmniejszeniu u pacjentów leczonych ruksolitynibem. W momencie zakończenia badania (256 tydzień) średnia procentowa zmiana obciążenia allelami w stosunku do wartości wyjściowej (wartość ujemna wskazuje na poprawę) wyniosła -38% (SD 38,64, n=66) w grupie ruksolitynibu. Pacjenci, którzy przeszli z najlepszej dostępnej terapii na leczenie ruksolitynibem wykazali redukcję o -23% (SD 40,5, n=64). W 32. tyg. leczenia, w grupie pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią, średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w obciążeniu allelem JAK2 V617F wyniosła 1,18 (SD 25,33, n=80).

Tab. 52 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: obciążenie allelem V617F genu JAK2.

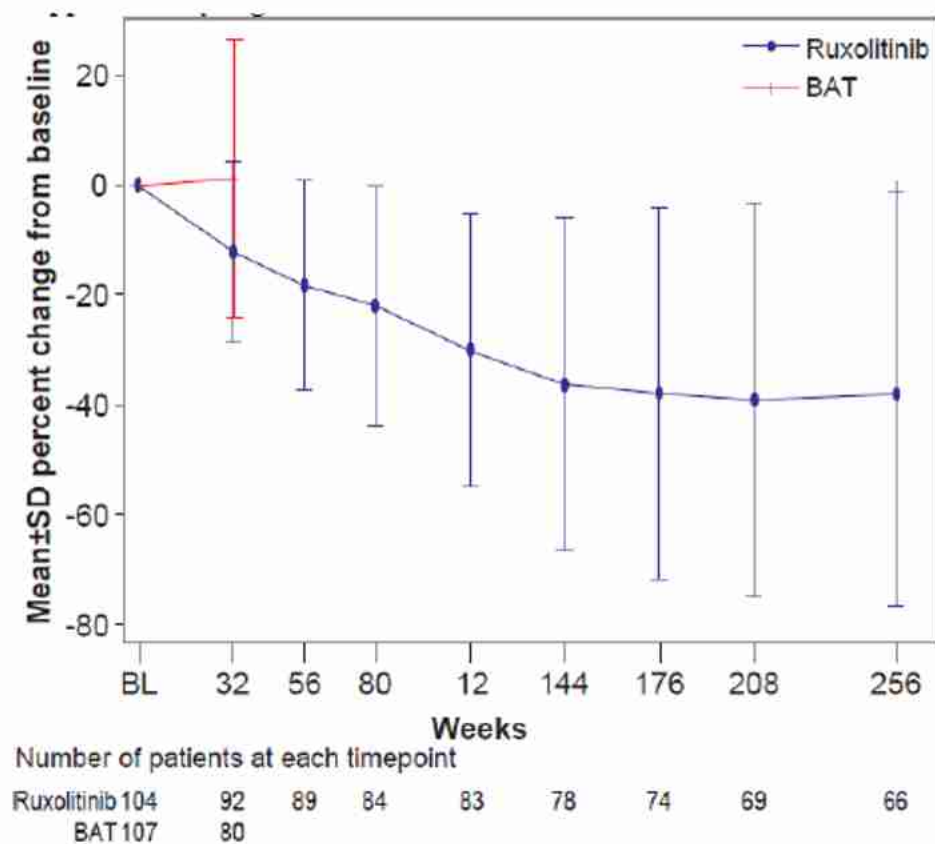
Badanie	Czas obserwacji	RUX			BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
RESPONSE-2	80 tyg.	30	65	46,2	2	3	66,7	0,486	0,69 (0,30; 1,61) p=0,392	-0,21 (-0,75; 0,34) p=0,462

Tab. 53 Porównanie skuteczności ruksolitynibu w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: obciążenie allelem V617F genu JAK2.

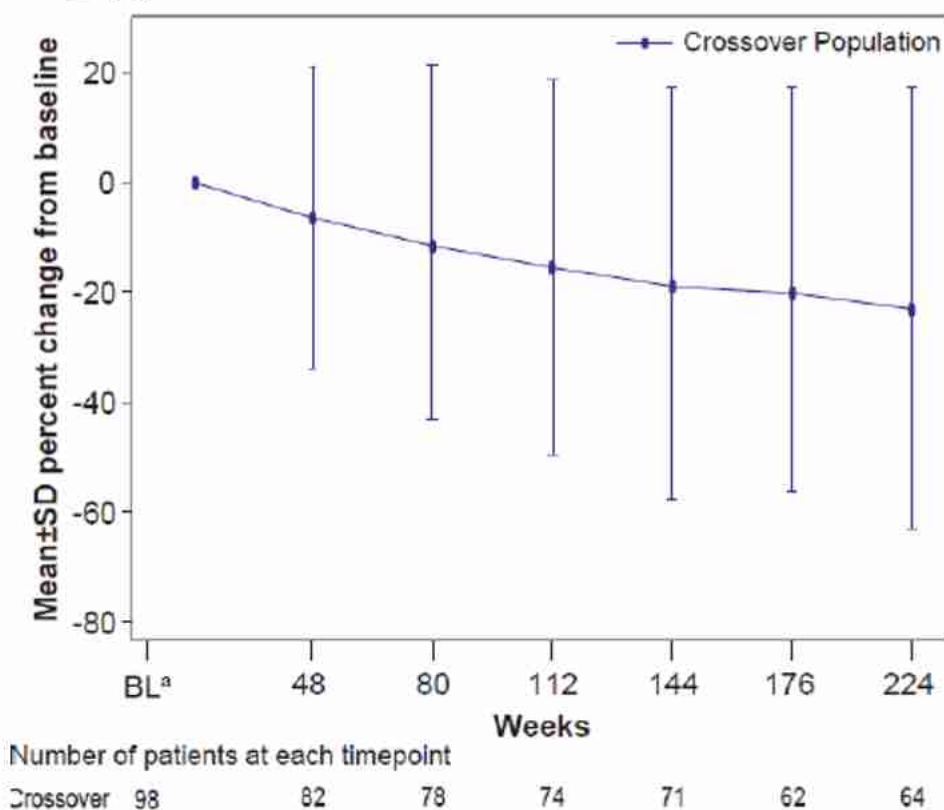
Okres obserwacji	RUX			RUX crossover		
	Średnia zmiana [%]	SD	N	Średnia zmiana [%]	SD	N
RESPONSE						
80 tyg.	-22,0	bd	-	-6,7	bd	-
RESPONSE-2						
80 tyg.	-9,0	16,27	58	0,3	bd	3
260 tyg.	-15,0*	bd	-	-14,0	bd	-

* mediana zmiany;

Ryc. 78 Średnia procentowa zmiana obciążenia allelem V617F genu JAK2 u pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020_supp).



Ryc. 79 Średnia procentowa zmiana obciążenia allelem V617F genu *JAK2* u pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020_supp).



4.5.1.11 Pacjenci leczeni ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem

W badaniu RESPONSE, wszyscy pacjenci zrandomizowani do grupy najlepszej dostępnej terapii, gdzie byli leczeni interferonem (13 pacjentów), przeszli na terapię ruksolitynibem po upływie 32 tygodni trwania badania (11 z 13 pacjentów rozpoczęło leczenie RUX przed 48 tygodniem i 2 chorych po upływie 48 tygodni).

Spośród 13 pacjentów leczonych interferonem w badaniu RESPONSE-2, 8 chorych (61,5%) przeszło na terapię ruksolitynibem, 2 pacjentów (15,4%) ukończyło badanie zgodnie z protokołem, a pozostali 3 pacjenci (23,1%) przerwali leczenie przed 80 tygodniem trwania obserwacji. Pacjenci podjęli decyzję o przerwaniu leczenia ruksolitynibem z powodu występujących zdarzeń niepożądanych (1 pacjent), z powodu progresji choroby (1 pacjent) oraz w wyniku decyzji chorego/opiekuna (1 pacjent).

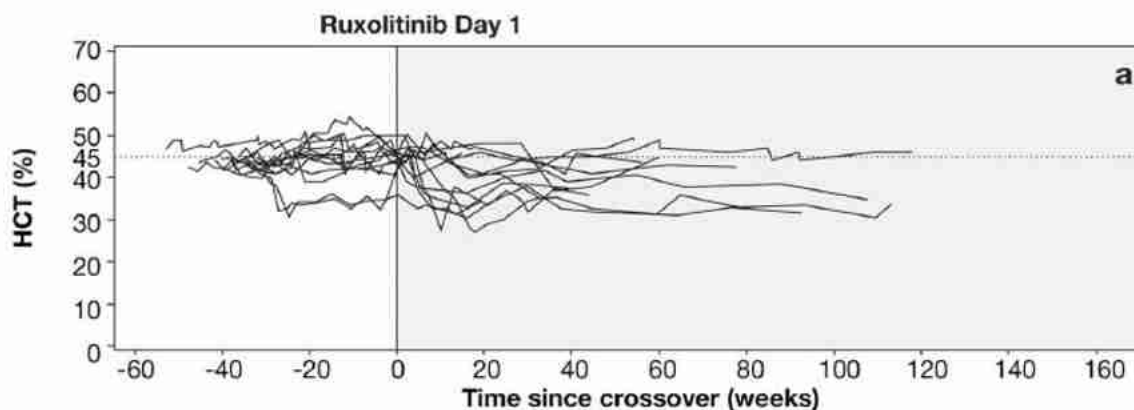
Poprawę w odpowiedzi na leczenie zaobserwowano u większości pacjentów, którzy przeszli z leczenia interferonem na terapię ruksolitynibem. Zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ zaobserwowano u 61,5% chorych w badaniu RESPONSE. Zarówno u pacjentów włączonych do badania RESPONSE, jak i RESPONSE-2, wartości hematokrytu wraz z upływem czasu uległy poprawie (Ryc. 80). Przed przejściem z leczenia interferonem na terapię ruksolitynibem, u większości pacjentów przyjmujących IFN nie zaobserwowano wyraźnego zmniejszenia obciążenia allelem V617F genu *JAK2*. U pacjentów włączonych do badania RESPONSE, po przejściu na leczenie ruksolitynibem zaobserwowano zmniejszenie obciążenia allelem V617F genu *JAK2* o 25,6% w porównaniu do badania RESPONSE-2, gdzie odnotowano zmniejszenie o 8,2%

(Ryc. 81). U większości pacjentów włączonych do badania RESPONSE zaobserwowano stopniową tendencję do poprawy liczby białych krwinek i płytek krwi po przejściu z interferonu na leczenie ruksolitynibem (Ryc. 82). Po zakończeniu faz randomizowanych, aż do 80 tygodnia trwania badań RESPONSE zaobserwowano, że większość pacjentów leczonych interferonem podczas faz randomizowanych, nie została poddana zabiegom flebotomii - 61,5% pacjentów w badaniu RESPONSE i 100% w badaniu RESPONSE-2. Jedną flebotomię wykonano u 30,8% pacjentów, a więcej niż 3 upusty krwi u 7,7% pacjentów włączonych do badania RESPONSE, którzy z terapii interferonem przeszli na leczenie ruksolitynibem (Tab. 54).

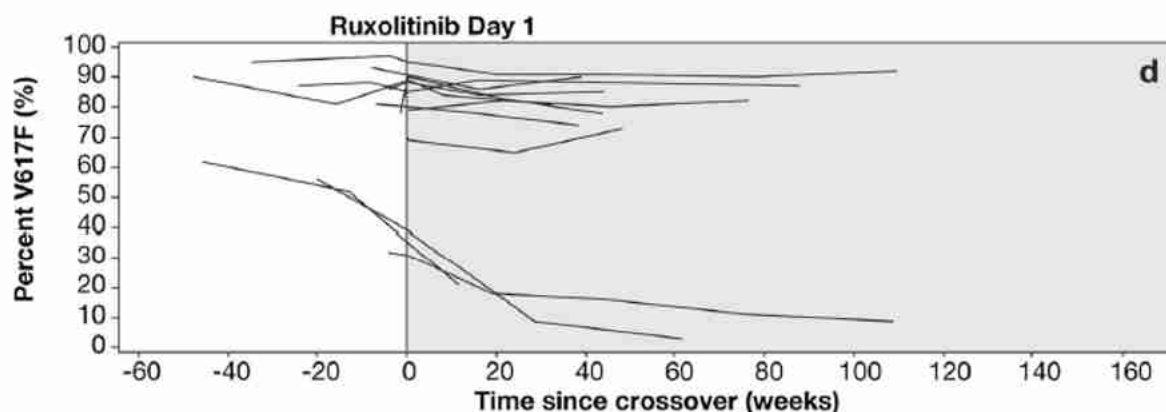
Tab. 54 Skuteczność ruksolitynibu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po przejściu z terapii interferonem w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Parametr	Pacjenci, którzy przeszli na leczenie RUX z IFN	
	RESPONSE (n=13)	RESPONSE-2 (n=8)
Kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$, n (%; [95%CI])	-	na*
$\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony, n (%; [95%CI])	8 (61,5; [31,6; 86,1])	na*
Kontrola hematokrytu, n (%; [95%CI])	Poprawa z czasem	Poprawa z czasem
CHR, n (%; [95%CI])	Poprawa z czasem	Poprawa z czasem
Średnie maksymalne zmniejszenie obciążenia allelem V617F, %	-25,6	-8,2
Flebotomie po przejściu z IFN na RUX do 80 tyg.		
Bez flebotomii, n (%)	8 (61,5)	8 (100,0)
1 flebotomia, n (%)	4 (30,8)	0 (0,0)
2 flebotomie, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 3 flebotomie, n (%)	1 (7,7)	0 (0,0)
*pacjenci włączeni do badania RESPONSE-2 nie mieli splenomegalii - poprawa w zmianie objętości śledziony nie była mierzona;		

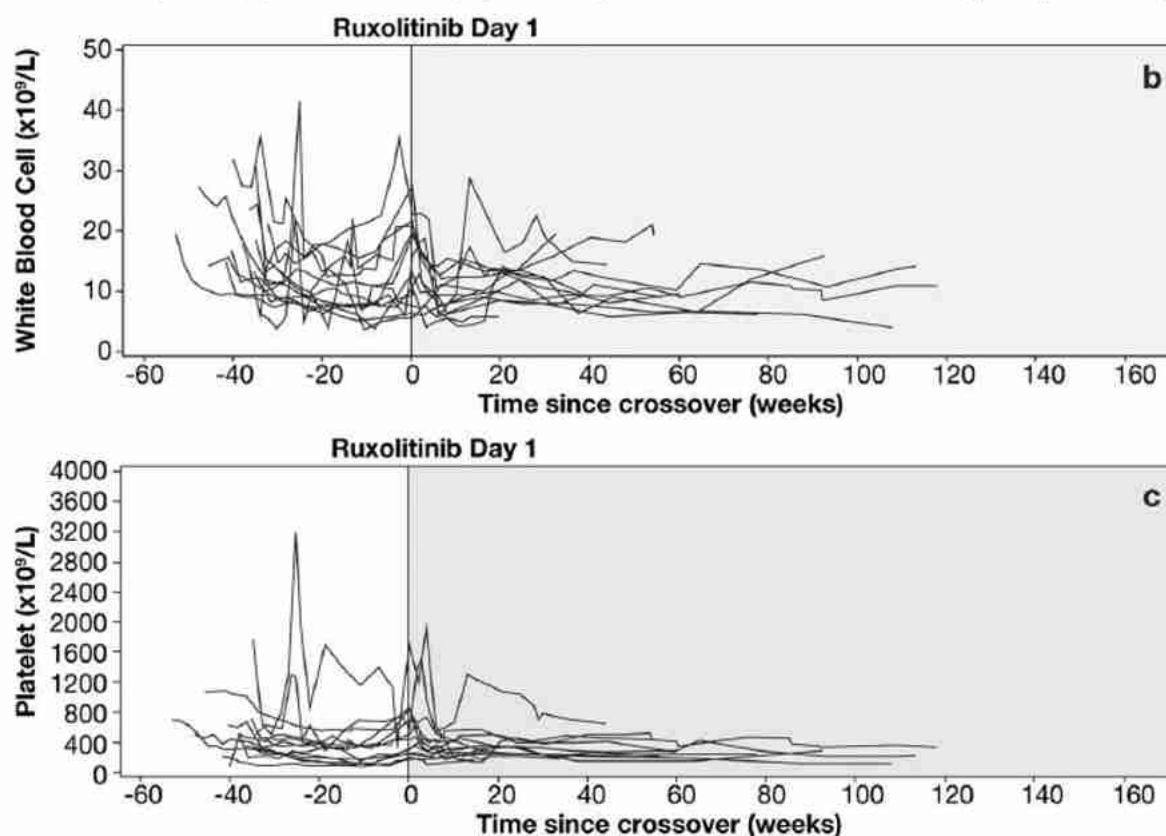
Ryc. 80 Zmiana wartości hematokrytu u poszczególnych pacjentów leczonych interferonem, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2018).



Ryc. 81 Obciążenie allelem V617F genu *JAK2* u poszczególnych pacjentów leczonych interferonem, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2018).



Ryc. 82 Zmiana liczby białych krwinek (b) i płytek krwi (c) u poszczególnych pacjentów leczonych interferonem, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2018).



4.5.2 Analiza bezpieczeństwa

4.5.2.1 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu RESPONSE, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, anemia była najczęstszym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących ruksolitynib, w tym u pacjentów, którzy przeszli z leczenia standardową terapią na ruksolitynib. Większość zdarzeń związanych z anemią miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Zdarzenia niepożądane dotyczące małopłytkowości były częściej obserwowane w grupie najlepszej dostępnej terapii niż w grupie ruksolitynibu lub pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem (Tab. 56).

W badaniu RESPONSE-2, wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych, wskaźniki zdarzeń niepożądanych były niższe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii. Wyjątek stanowiła anemia, która występowała częściej wśród pacjentów leczonych RUX (14,3/100 osobo lat) w porównaniu do chorych leczonych BAT (3,7/100 osobo lat). Pomimo wyższej częstotliwości występowania anemii w grupie RUX, większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziła do przerwania leczenia (Tab. 55).

Tab. 55 Wskaźniki hematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE-2 po 80 tyg. obserwacji.

Zdarzenie niepożądane	RUX		BAT		RUX crossover	
	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
Narażenie (osobo lata)*	132,59		53,36		66,97	
Anemia	14,3	0,0	3,7	1,9	17,9	0,0
Krwiak	5,3	0,0	1,9	0,0	4,5	0,0
Małopłytkowość	1,5	0,0	15,0	5,6	4,5	0,0
Wzrost hematokrytu	0,0	0,0	9,4	1,9	0,0	0,0
Leukocytoza	3,8	0,8	7,5	1,9	3,0	1,5
Trombocytoza	3,8	0,0	5,6	5,6	7,5	3,0

*narażenie podawane w osobo latach to suma dni ekspozycji każdego pacjenta podzielona przez 365,25; skorygowany wskaźnik dla danego zdarzenia niepożądanego jest obliczany jako liczba zdarzeń na 100 osobo lat ekspozycji;

Tab. 56 Wskaźniki hematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji.

Zdarzenie niepożądane*	RUX			BAT			RUX crossover		
	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4
Narażenie (osobo lata)	428,4			73,6			329,9		
Anemia	8,9	8,0	0,9	5,4	5,4	0,0	8,8	8,2	0,6
Małopłytkowość	4,4	3,2	1,2	16,3	13,6	2,7	1,2	0,9	0,3

*przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące z częstotliwością ≥ 5 na 100 osobo lat ekspozycji w każdej z grup;

4.5.2.2 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

W badaniu RESPONSE, podobnie jak w badaniu RESPONSE-2, najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem był wzrost masy ciała, ból stawów i świąd. W grupie chorych leczonych BAT, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi wszystkich stopni był świąd, ból głowy, biegunka i zakażenia górnych dróg oddechowych. Wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem, wskaźniki zdarzeń niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupie ruksolitynibu. Najczęściej zgłaszano zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i nadciśnienie. Całkowity wskaźnik zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 i wszystkich stopni był niższy w grupie pacjentów leczonych RUX w porównaniu z ramieniem BAT. Nadciśnienie było

najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3 lub 4 raportowanym u pacjentów, którzy przeszli do ramienia ruksolitynibu (Tab. 57).

W badaniu RESPONSE, po 48 tyg. obserwacji, w grupie RUX, jak i BAT, najczęściej raportowano pojawienie się bólu głowy, biegunki, świądu i zmęczenia wszystkich stopni ciężkości. W ramieniu RUX, najrzadziej raportowano wystąpienie gorączki oraz bólu pleców i zakażenia wirusem półpaśca. W grupie BAT, najrzadziej zgłaszano wystąpienie zakażenia wirusem półpaśca, wzrostu masy ciała oraz duszności (Tab. 58).

W 256 tyg. obserwacji, w ramieniu RUX, najczęściej raportowano występowanie świądu, biegunki, wzrostu masy ciała oraz biegunki wszystkich stopni nasilenia. W ramieniu BAT najczęściej raportowano pojawienie się świądu, bólu głowy i zmęczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem, wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oszacowane na 100 osobo lat były porównywalne jak w grupie RUX. Najczęściej zgłaszano wystąpienie świądu, zawrotów głowy, bólu głowy oraz bólu pleców (Tab. 59).

Tab. 57 Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE-2 po 80 tyg. obserwacji.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
narażenie (osobo lata)	RESPONSE	132,59		53,36		66,97	
	RESPONSE-2	227,7		73,6		147,6	
wzrost masy ciała	RESPONSE	10,6	0,8	1,9	0,0	6,0	0,0
	RESPONSE-2	7,5	0,4	1,4	0,0	6,8	0,0
ból stawów	RESPONSE	9,1	0,0	5,6	1,9	1,5	0,0
	RESPONSE-2	6,1	0,0	10,9	1,4	4,7	0,0
świąd	RESPONSE	9,1	0,0	37,5	3,7	4,5	0,0
	RESPONSE-2	9,7	0,4	32,6	5,4	8,8	0,0
zaparcia	RESPONSE	8,3	0,0	7,5	0,0	7,5	1,5
	RESPONSE-2	5,3	0,4	4,1	0,0	6,8	0,0
biegunka	RESPONSE	3,8	0,0	13,1	0,0	6,0	0,0
	RESPONSE-2	9,7	0,0	12,2	1,4	5,4	0,0
nudności	RESPONSE	3,0	0,0	9,4	0,0	4,5	0,0
ból głowy	RESPONSE	8,3	0,0	16,9	0,0	9,0	0,0
	RESPONSE-2	10,5	0,9	28,5	1,4	8,8	0,0
nadciśnienie	RESPONSE	8,3	6,8	5,6	5,6	9,0	6,0
zakażenia górnych dróg oddechowych	RESPONSE	2,3	0,0	13,1	0,0	3,0	0,0
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	RESPONSE	3,8	0,0	3,7	0,0	9,0	0,0
	RESPONSE-2	5,7	0,0	12,2	0,0	6,1	0,0
grypa	RESPONSE	4,5	0,8	9,4	1,9	1,5	0,0
astenia	RESPONSE	6,0	0,8	11,2	1,9	7,5	0,0
zmęczenie	RESPONSE	6,0	0,8	11,2	0,0	4,5	1,5
	RESPONSE-2	8,3	0,4	23,1	4,1	6,8	0,0
zawroty głowy	RESPONSE	5,3	0,0	9,4	0,0	6,0	0,0
	RESPONSE-2	7,5	0,0	14,9	0,0	7,5	0,0
poty nocne	RESPONSE	3,0	0,0	9,4	0,0	1,5	0,0

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
zmniejszony apetyt	RESPONSE	2,3	0,0	7,5	0,0	1,5	0,0
skurcze mięśni	RESPONSE-2	7,9	0,4	9,5	0,0	3,4	0,0
duszność	RESPONSE-2	7,0	1,3	2,7	0,0	2,7	0,0
ból brzucha	RESPONSE-2	6,6	0,9	17,7	0,0	4,7	0,0
ból pleców	RESPONSE-2	5,7	0,4	6,8	0,0	5,7	0,7
kaszel	RESPONSE-2	5,7	0,0	8,2	0,0	5,4	0,0
zakażenie wirusem półpaśca	RESPONSE-2	5,3	0,9	0,0	0,0	5,4	0,7
gorączka	RESPONSE-2	5,3	0,0	6,8	0,0	5,4	0,7

Tab. 58 Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 48 tyg. obserwacji.

Zdarzenie niepożądane	RUX		BAT	
	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
narażenie (osobo lata)	170,0		72,8	
ból głowy	13,5	1,2	28,8	1,4
biegunka	12,4	0,0	12,4	1,4
świąd	11,2	0,6	34,3	5,5
zmęczenie	11,2	0,0	23,4	4,1
skurcze mięśni	8,8	0,6	6,9	0,0
zawroty głowy	8,8	0,0	15,1	0,0
duszność	8,8	1,8	2,7	0,0
wzrost masy ciała	7,6	0,0	1,4	0,0
ból stawów	7,6	0,0	11,0	1,4
kaszel	7,6	0,0	8,2	0,0
zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	7,6	0,0	12,4	0,0
ból brzucha	7,1	1,2	17,9	0,0
zaparcia	7,1	0,6	4,1	0,0
zakażenie wirusem półpaśca	6,5	1,2	0,0	0,0
ból pleców	5,9	0,6	6,9	0,0
gorączka	5,9	0,0	6,9	0,0

Tab. 59 Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 256 tyg. obserwacji

Zdarzenie niepożądane	RUX	BAT	RUX crossover
	wszystkie	wszystkie	wszystkie
narażenie (osobo lata)	132,59	53,36	66,97
wszystkie infekcje	18,9	59,8	19,1
świąd	7,0	32,6	6,1
biegunka	7,0	12,2	3,6
wzrost masy ciała	6,1	1,4	4,2
ból głowy	5,8	28,5	5,2
ból stawów	5,6	10,9	3,3
zmęczenie	5,1	23,1	3,9

Zdarzenie niepożądane	RUX	BAT	RUX crossover
	wszystkie	wszystkie	wszystkie
skurcze mięśni	5,1	9,5	3,3
gorączka	4,0	6,8	3,3
zawroty głowy	4,0	15,0	6,1
ból pleców	4,0	6,8	5,5
nadciśnienie	4,0	5,4	4,5
ból brzucha	3,7	17,7	3,0
nudności	3,5	5,4	2,1
poty nocne	3,0	12,2	1,8
ból kończyn	2,3	5,4	3,3
zmniejszony apetyt	2,1	8,2	1,5
bóle mięśniowo-szkieletowe	1,9	5,4	1,8
ból mięśni	1,6	10,9	1,2
parestezje	1,6	9,5	2,4
zawroty głowy	1,6	5,4	1,2
wzdęcia brzucha	1,4	5,4	0,3
wymioty	1,4	5,4	2,4
neuropatia obwodowa	1,4	6,8	0,6
ból kości	0,9	8,2	1,2
hiperurykemia	0,7	6,8	0,9
dna moczanowa	0,2	6,8	0,3

4.5.2.3 Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Po 256 tyg. obserwacji w badaniu RESPONSE, częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. W grupie RUX, podobnie jak w grupie BAT oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem, najczęściej raportowano wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wszystkich stopni nasilenia (Tab. 61).

W obu badaniach RESPONSE, po 80 tyg. obserwacji, całkowita liczba zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. W obu badaniach raportowano wystąpienie zakrzepicy naczyniowej siatkówki oraz zakrzepowego zapalenia żył. W badaniu RESPONSE-2 w grupie chorych leczonych najlepszą dostępną terapią, najczęściej odnotowano wystąpienie zakrzepicy żył głębokich oraz zawału mięśnia sercowego, zatoru tętnicy płucnej i zawału śledziony (Tab. 60).

Tab. 60 Wskaźniki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 po 80 tyg. obserwacji.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
narażenie (osobo lata)	RESPONSE	227,7		73,6		147,6	
	RESPONSE-2	132,59		53,36		66,97	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4	wszystkie	st. 3 lub 4
całkowita liczba zdarzeń	RESPONSE	1,8	0,9	8,2	2,7	4,1	2,7
	RESPONSE-2	1,5	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0
zakrzepica naczyniowa siatkówki	RESPONSE	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	RESPONSE-2	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
zakrzepowe zapalenie żył	RESPONSE	0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
	RESPONSE-2	0,8	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0
zakrzepica żyły wrotnej	RESPONSE-2	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
zawał mózgu		0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
udar niedokrwienny		0,4	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4
zawał mięśnia sercowego		0,0	0,0	1,4	1,4	1,4	0,7
zawał kości		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0
niedrożność tętnicy wieńcowej		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,0
rozszlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe		0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,7
zakrzepica		0,0	0,0	1,4	0,0	0,7	0,0
zakrzepica żył głębokich		0,0	0,0	2,7	1,4	0,0	0,0
zator tętnicy płucnej		0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0
zawał śledziony		0,0	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0

Tab. 61 Wskaźniki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji.

Zdarzenie niepożądane*	RUX			BAT			RUX crossover		
	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4
narażenie (osobo lata)	428,4			73,6			329,9		
wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	1,2	0,5	0,7	8,2	5,5	2,7	2,7	1,2	1,5
zawał mózgu	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
udar niedokrwienny	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
zakrzepica żyły wrotnej	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
zator tętnicy płucnej	0,2	0,0	0,2	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
zakrzepica naczyniowa siatkówki	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
przejściowy atak niedokrwienny	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
zawał mięśnia sercowego	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,3	0,3
ostry zawał mięśnia sercowego	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
zakrzepica żył głębokich	0,0	0,0	0,0	2,7	1,3	1,4	0,3	0,3	0,0
zakrzepowe zapalenie żył	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,3	0,3	0,0
zakrzepica	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,3	0,3	0,0
zawał kości	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0
niedrożność tętnicy wieńcowej	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,0
rozszlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
zawał śledziony	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0

*przedstawiono zdarzenia występujące z częstotliwością 0,2 na 100 osobo lat w każdej z grup;

4.5.2.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano z podobną częstotliwością w każdej z badanych grup. Całkowity wskaźnik ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat wyniósł 10,3 w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 13,6 w grupie najlepszej dostępnej terapii i 13,0 w grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem. W każdej z analizowanych grup najczęściej raportowano zdarzenia związane z zapaleniem płuc wszystkich stopni ciężkości (Tab. 62).

Tab. 62 Wskaźniki ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji.

Zdarzenie niepożądane*	RUX			BAT			RUX crossover		
	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4	wszystkie	st. 1-2	st. 3-4
narażenie (osobo lata)	428,4			73,6			329,9		
zapalenie płuc	1,2	0,0	1,2	1,4	0,0	1,4	1,8	0,0	1,8
rak płaskonabłonkowy	0,9	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
migotanie przedsionków	0,7	0,0	0,7	1,4	0,0	1,4	0,3	0,3	0,0
rak podstawnomórkowy	0,7	0,2	0,5	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
krwotok z odbytnicy	0,5	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
ból w klatce piersiowej	0,5	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3
przerzutujący rak płaskonabłonkowy	0,5	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
rak płaskonabłonkowy skóry	0,5	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
odwodnienie	0,5	0,3	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
zapalenie tkanki łącznej	0,2	0,0	0,2	1,4	0,0	1,4	0,6	0,0	0,6
półpasiec	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,6	0,3	0,3
zakażenie dróg moczowych	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
zapalenie uchyłków	0,2	0,0	0,2	1,4	0,0	1,4	0,3	0,0	0,3
czerniak złośliwy	0,2	0,0	0,2	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
rak prostaty	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
krwiał podtwardówkowy	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0
zator tętnicy płucnej	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
zakrzepica żył głębokich	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
zaburzenia pęcherza	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0
ból brzucha	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,3	0,3
duszność	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,6	0,0
krwawienie z nosa	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
ostry zawał mięśnia sercowego	0,0	0,0	0,0	1,4	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0
przejęciowy atak niedokrwienne	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
zakażenie wirusem półpaśca	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0	0,6
nieżyt żołądka i jelit	0,0	0,0	0,0	1,4	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0

*przedstawiono zdarzenia występujące z częstotliwością 0,5 na 100 osobo lat w każdej z grup;

4.5.2.5 Zdarzenia niepożądane

W obu włączonych do analizy opracowaniach oszacowano wskaźniki występowania zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat. W obu badaniach RESPONSE, najczęściej pojawiały się zakażenia wirusem półpaśca wszystkich stopni ciężkości. W badaniu RESPONSE-2, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem nie odnotowano wystąpienia raka płaskonabłonkowego w porównaniu do grupy pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią oraz tych, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem (Tab. 63).

W badaniu RESPONSE-2, w trakcie narażenia trwającego 334,27 osobo lat, w grupie chorych leczonych ruksolitynibem, najczęściej raportowano występowanie zakażeń (z wyłączeniem gruźlicy), erytropenii (anemii), krwawień oraz przyrostu masy ciała i zakażeń układu moczowego wszystkich stopni ciężkości. Wśród zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia nasilenia, w gr. ruksolitynibu, najczęściej wymieniano zakażenia (z wyłączeniem gruźlicy), nadciśnienie oraz nowotwory złośliwe (Tab. 64).

Tab. 63 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	RUX		BAT		RUX crossover	
		wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4
narażenie (osobo lata)	RESPONSE	227,7		73,6		147,6	
	RESPONSE-2	132,6		53,36		66,97	
wszystkie infekcje	RESPONSE	29,4	4,0	58,4	4,1	27,8	5,4
	RESPONSE-2	24,9	2,3	33,7	3,7	29,9	1,5
zakażenie wirusem półpaśca	RESPONSE	5,3	0,9	0,0	0,0	5,4	0,7
	RESPONSE-2	3,8	0,0	0,0	0,0	7,5	0,0
mielofibroza	RESPONSE	1,3	-	1,4	-	2,0	-
	RESPONSE-2	0,0	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
ostra białaczka szpikowa	RESPONSE	0,4	-	0,0	-	0,7	-
	RESPONSE-2	0,0	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
infekcje dróg moczowych	RESPONSE-2	1,5	0,0	0,0	0,0	1,5	0,0
zapalenie płuc	RESPONSE-2	0,8	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
urosepsa	RESPONSE-2	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
wstrząs septyczny	RESPONSE-2	0,0	0,0	1,9	1,9	0,0	0,0
nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	RESPONSE-2	6,8	3,0	13,1	9,4	4,5	1,5
czerniak złośliwy	RESPONSE-2	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
rak kolczystokomórkowy skóry	RESPONSE-2	0,8	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0
rak płaskonabłonkowy	RESPONSE-2	0,0	0,0	1,9	1,9	3,0	0,0

Tab. 64 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane	RUX		BAT*		RUX crossover†	
	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4
narażenie (osobo lata)	334,27		53,35		205,96	
Wszystkie zdarzenia niepożądane	22,1	15,0	120,0	41,2	27,7	16,0

Zdarzenie niepożądane	RUX		BAT*		RUX crossover†	
	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4	wszystkie	st. 3-4
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu ‡						
Zakażenia (z wyłączeniem gruźlicy)§¶	14,7	2,1	33,7	3,8	15,1	2,5
Inne infekcje	12,3	0,9	33,7	3,7	12,1	1,0
Erytopenia (anemia)	8,7	0,0	5,6	1,9	9,7	1,0
Krwawienie	6,6	1,2	15,0	1,9	7,8	1,0
Przyrost masy ciała	5,7	0,6	1,9	0,0	4,4	0,0
Zakażenia układu moczowego	5,1	0,6	0,0	0,0	2,4	1,0
Nowotwory złośliwe	4,5	2,1	7,5	5,6	4,4	2,5
Nadciśnienie	4,5	2,7	5,6	5,6	5,3	3,4
Siniaki	4,2	0,0	3,7	0,0	2,9	0,0
Opryszczka	3,9	0,9	0,0	0,0	3,9	0,0
Zawroty głowy	3,6	0,0	11,2	0,0	3,9	0,0
Dyslipidemia	3,3	0,0	0,0	0,0	4,4	0,0
Nieczerniakowy rak skóry	2,7	1,2	1,9	0,0	2,9	1,0
Inne zdarzenia krwotoczne**	2,7	1,2	7,5	0,0	3,9	0,0
Podwyższone transaminazy	1,8	0,6	1,9	0,0	1,0	0,0
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	1,5	1,2	3,7	0,0	2,9	1,5
Trombocytopenia	1,5	0,3	15,0	5,6	1,9	0,5
Leukopenia	1,2	0,3	1,9	1,9	1,0	1,0
Zapalenie płuc	0,9	0,0	1,9	1,9	1,9	1,0
Sepsa i wstrząs septyczny	0,3	0,0	1,9	1,9	0,5	0,5
Krwawienie z przewodu pokarmowego	0,3	0,0	5,6	1,9	1,9	1,0
Cytopenia wielu typów komórek	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0
Mielofibroza	0,6	0,0	1,9	1,9	0,5	0,0

* dotyczy pacjentów losowo przydzielonych do grupy najlepszej dostępnej terapii, którzy przeszli do grupy ruksolitynibu, ale obejmuje tylko zdarzenia, które wystąpiły przed przejściem do grupy ruksolitynibu;

† zawiera tylko zdarzenia wśród pacjentów z grupy najlepszej dostępnej terapii, które wystąpiły po przejściu z grupy najlepszej dostępnej terapii do grupy ruksolitynibu;

‡ wykazano zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu;

§ obejmowały zakażenia dróg moczowych, półpasiec, zapalenie płuc, sepsę i wstrząs septyczny, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, reaktywację zapalenia wątroby typu B, zakażenia oportunistyczne i inne zakażenia, z wyłączeniem gruźlicy. W trakcie badania nie zaobserwowano żadnych przypadków gruźlicy;

|| włączając infekcje inne niż infekcje dróg moczowych, półpasiec, zapalenie płuc, sepsę i wstrząs septyczny, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, reaktywację zapalenia wątroby typu B, infekcje oportunistyczne i gruźlicę;

** z uwzględnieniem krwawienia z nosa, krwawienia po zabiegu i krwiomoczu;

4.5.2.6 Zgony

W badaniu RESPONSE, w grupie ruksolitynibu odnotowano dwa zgony w trakcie leczenia. Jeden z nich spowodowany był gruczolakorakiem żółądka, którzy badacz ocenił jako związany z leczeniem ruksolitynibem. Druga śmierć spowodowana była nowotworem złośliwym -

w trakcie leczenia stwierdzono obecność złośliwego guza oskrzelowo-płucnego. W grupie pacjentów, którzy przeszli z najlepszej dostępnej terapii na leczenie ruksolitynibem, czterech pacjentów miało śmiertelne zdarzenia niepożądane prowadzące do czterech zgonów w trakcie leczenia. Żaden z tych zgonów nie został uznany za związany z leczeniem ruksolitynibem. W grupie pacjentów przyjmujących najlepszą dostępną terapię nie odnotowano żadnych zgonów (Tab. 65).

W badaniu RESPONSE-2, nie odnotowano zgonów w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem ani w grupie chorych, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem. W grupie pacjentów leczonych standardową terapią zgłoszono jeden dodatkowy zgon w porównaniu do danych odnotowanych po 28 tyg. leczenia - pacjent zmarł po zakończeniu leczenia z powodu progresji PV do AML. Zgon uznano za niezwiązaną z leczeniem.

Tab. 65 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zgony raportowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Kod badania	Czas obserwacji	RUX			BAT			RUX crossover		
		n	N	%	n	N	%	n	N	%
RESPONSE	256 tyg.	2	110	0,0	0	112	0,0	4	98	4,1
RESPONSE-2	80 tyg.	0	74	0,0	3	75	4,0	0	58	0,0
	260 tyg.	1	74	1,4	1	75	1,3	3	58	5,2

4.5.2.7 Pacjenci leczeni ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem

W publikacji Kiladjian 2018 oszacowano częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów, którzy z interferonu przeszli na terapię ruksolitynibem. Odnotowano, że częstość występowania najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych uległa zmniejszeniu po przejściu z leczenia interferonem na ruksolitynib.

Wśród najczęściej pojawiających się niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów wyróżnia się zakażenia (ogółem) wszystkich stopni ciężkości (29,2/100 osobo lat w badaniu RESPONSE i 27,0/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2). Wśród pacjentów włączonych do badania RESPONSE często występował świąd, skurcze mięśni, astenia, zmęczenie oraz bóle głowy (każde 11,7/100 osobo lat), z których w badaniu RESPONSE-2 odnotowano świąd, astenię oraz zmęczenie (13,5/100 osobo lat). W badaniu RESPONSE-2 nie odnotowano wystąpienia skurczy mięśni, bóli głowy oraz nocnych potów.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane wszystkich stopni ciężkości występowały częściej u pacjentów włączonych do badania RESPONSE-2. Najczęściej raportowano pojawienie się anemii oraz trombocytozy (każde 27,0/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2 i 5,8/100 osobo lat w badaniu RESPONSE). W badaniu RESPONSE-2 nie odnotowano wystąpienia erytromelalgii, która pojawiła się u jednego pacjenta z badania RESPONSE.

Wśród istotnych zdarzeń niepożądanych występujących w każdym z włączonych badań odnotowano wystąpienie nadciśnienia oraz zmian skórnych (13,5/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2 i 5,8/100 osobo lat w badaniu RESPONSE). W badaniu RESPONSE, w porównaniu do badania RESPONSE-2, raportowano pojawienie się krwotoku do ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeń serca oraz złośliwej histiocytomy włóknistej (każde 5,8/100 osobo lat).

Szczegółowe informacje dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy przeszli z leczenia interferonem na terapię ruksolitynibem przedstawiono w Tab. 66.

Tab. 66 Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów, którzy z interferonu przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane*	RESPONSE (n=13)		RESPONSE-2 (n=8)	
	Wszystkie st., n (wskaźnik)^	St. 3 lub 4, n (wskaźnik)^	Wszystkie st., n (wskaźnik)^	St. 3 lub 4, n (wskaźnik)^
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane (≥ 10%)				
Zakażenia (ogółem)	5 (29,2)	2 (11,7)	2 (27,0)	0 (0,0)
Świąd	2 (11,7)	0 (0,0)	1 (13,5)	0 (0,0)
Skurcze mięśni	2 (11,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Astenia	2 (11,7)	0 (0,0)	1 (13,5)	0 (0,0)
Zmęczenie	2 (11,7)	0 (0,0)	1 (13,5)	0 (0,0)
Ból głowy	2 (11,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poty nocne	1 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane (≥ 5%)				
Anemia	1 (5,8)	0 (0,0)	2 (27,0)	0 (0,0)
Trombocytoza	1 (5,8)	0 (0,0)	2 (27,0)	0 (0,0)
Leukocytoza	1 (5,8)	0 (0,0)	1 (13,5)	0 (0,0)
Erytromelalgia	1 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Istotne zdarzenia niepożądane (dowolna częstość występowania)				
Nadciśnienie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (13,5)	0 (0,0)
Krwotok do ośrodkowego układu nerwowego	1 (5,8)	1 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia serca (ekstrasystolie)	1 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Złośliwa histiocytoma włóknista	1 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zmiany skórne	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (13,5)	0 (0,0)
*zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych interferonem, odnotowane po przejściu na terapię ruksolitynibem;				
^skorygowany wskaźnik dla danego zdarzenia niepożądanego obliczono jako liczbę zdarzeń na 100 osobo lat ekspozycji;				

5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do 10.07.2022 przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa ruksolitynibu.

URPL

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie ruksolitynibu.

EMA

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA), w dokumencie podsumowującym Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) dotyczącym leku Jakavi®, zamieszczono informacje odnoszące się do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Jakavi®.

We włóknieniu szpiku najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Jakavi® (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: trombocytopenia (niska liczba płytek krwi), niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), neutropenia (niska liczba neutrofilów), zakażenia dróg moczowych (zakażenie struktur anatomicznych prowadzących mocz), krwawienie, wylewy podskórne, wzrost wagi, hipercholesterolemia (wysokie stężenia cholesterolu we krwi), zawroty głowy, ból głowy i podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

W nadkrwistości prawdziwej najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Jakavi® (obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to: trombocytopenia (niska liczba płytek krwi), niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), krwawienie, wylewy podskórne, hipercholesterolemia (wysokie stężenia cholesterolu we krwi), hipertrójglicerydemia (podwyższone stężenie tłuszczów we krwi), zawroty głowy, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych i wysokie ciśnienie krwi.

Produktu Jakavi® nie wolno stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (EPAR Jakavi®).

Informacje na temat bezpieczeństwa ruksolitynibu (Jakavi®) odnaleziono również w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 09.07.2022 roku, odnotowano ogółem 4 761 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Jakavi®. Najwięcej zdarzeń (1 585) raportowano w populacji chorych w wieku 65-85 lat (33% wszystkich AE). Ponad 50% mniej zdarzeń niepożądanych (796) zgłoszono w grupie pacjentów w wieku 18-64 lat (16,7% wszystkich AE). W populacji mężczyzn odnotowano przewagę w liczbie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych -

zaraportowano 2 271 zdarzeń niepożądanych (47,7% wszystkich AE) w porównaniu do kobiet, u których odnotowano 1 788 zdarzeń niepożądanych (37,6% wszystkich AE) (EudraVigilance).

FDA

Na stronie internetowej FDA odnaleziono dokument z 2020 roku, w którym zawarto informacje jakie należy przekazać pacjentom bądź ich opiekunom, dotyczące następujących zagrożeń związanych z przyjęciem terapii ruksolitynibem:

- małopłytkowość, anemia i neutropenia

Terapia ruksolitynibem wiąże się z wystąpieniem małopłytkowości, anemii i neutropenii. Postępowanie przy pojawieniu się małopłytkowości polega na zmniejszeniu dawki lub czasowym przerwaniu stosowania ruksolitynibu, a w niektórych przypadkach konieczna może być transfuzja płytek krwi. Pacjenci z anemią mogą wymagać transfuzji krwi i/lub modyfikacji dawki podawanego preparatu. Ciężka neutropenia była na ogół odwracalna po odstawieniu ruksolitynibu do czasu wyzdrowienia.

- ryzyko infekcji

Terapia ruksolitynibem może powodować wystąpienie poważnych infekcji, wśród których wymienia się gruźlicę, postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię, wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz zakażenie wirusem półpaśca. W takiej sytuacji należy opóźnić rozpoczęcie leczenia do czasu ustąpienia aktywnych, ciężkich infekcji. Należy obserwować pacjentów otrzymujących ruksolitynib pod kątem oznak i objawów zakażenia oraz niezwłocznie wdrożyć leczenie.

- zaostrenie objawów po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia

Po odstawieniu ruksolitynibu, objawy związane z nowotworami mieloproliferacyjnymi mogą powrócić do poziomu sprzed leczenia w ciągu około jednego tygodnia. Pacjenci nie powinni przerywać terapii bez konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania lub zaprzestania leczenia z powodów innych niż małopłytkowość lub neutropenia, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki zamiast nagłego odstawienia.

- nieczerniakowy rak skóry

U pacjentów leczonych ruksolitynibem występowały nieczerniakowe raki skóry, w tym rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy i rak z komórek Merkla. W związku z tym należy wykonywać okresowe badania skóry.

- wzrost stężenia lipidów

Terapia ruksolitynibem wiąże się ze wzrostem parametrów lipidowych, w tym wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów. Należy kontrolować parametry lipidowe około 8-12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a w razie konieczności rozpocząć leczenie zgodne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi postępowania w hiperlipidemii (FDA Jakafi®).

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa ruksolitynibu, opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla leku Jakavi® (ChPL Jakavi®), przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) w rozdziale 3.1.7. „Działanie niepożądane”.

6 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane badania kliniczne (RESPONSE, RESPONSE-2) w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. W obu włączonych do analizy badaniach porównano ruksolitynib z najlepszą dostępną terapią. W badaniach RESPONSE i RESPONSE-2, w ramach najlepszej dostępnej terapii, pacjenci przyjmowali leczenie wybrane przez badacza, do którego zaliczano m.in. interferon. W toku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania ruksolitynibu z interferonem w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem. Odnaleziono publikację Kiladjian 2018, przedstawiającą zbiorczą analizę danych dotyczących pacjentów zakwalifikowanych do badania RESPONSE oraz RESPONSE-2, którzy w ramach najlepszej dostępnej terapii byli leczeni interferonem. W badaniu RESPONSE, 13 ze 112 (11,6%) pacjentów i 13 z 75 (17,3%) chorych w badaniu RESPONSE-2, zrandomizowanych do ramienia BAT, było leczonych interferonem podczas fazy randomizowanej. W publikacji Kiladjian 2018 przedstawiono również analizę dotyczącą wpływu leczenia interferonem na terapię ruksolitynibem, którą pacjenci mogli rozpocząć po zakończeniu faz randomizowanych. Badanie RESPONSE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego, a badanie RESPONSE-2 wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

W celu przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu z interferonem, zaplanowano wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera poprzez wspólny komparator - najlepszą dostępną terapią. Ze względu na brak danych porównanie nie zostało przeprowadzone. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatorów nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria - badań, w których interferon stanowi samodzielny komparator. W zakwalifikowanych do analizy badaniach RESPONSE i RESPONSE-2, pacjenci zrandomizowani do grupy najlepszej dostępnej terapii, w ramach przydzielonego leczenia stosowali m.in. interferon w trakcie randomizowanych faz badania. W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie ropeginterferonu alfa-2b z najlepszą dostępną terapią u pacjentów z czerwienicą prawdziwą - badanie CONTINUATION-PV będące kontynuacją badania PROUD-PV (pacjenci, którzy ukończyli badanie PROUD-PV, kwalifikowali się do udziału w badaniu CONTINUATION-PV). Badanie CONTINUATION-PV nie zostało jednak włączone do analizy ze względu na kryteria kwalifikacji pacjentów do badania PROUD-PV. Do badania kwalifikowano chorych, którzy mogliby odnieść potencjalne korzyści z udziału w badaniu - pacjentów leczonych hydroksymocznikiem przez mniej niż 3 lata, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz **u których nie występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem**, określona zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami *European LeukemiaNet*.

Głównym ograniczeniem opracowania jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ruksolitynibu z interferonem alfa dotyczących docelowej populacji pacjentów określonej w PICO. Pomimo braku badań, w których interferon stanowił samodzielny komparator, w opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych RESPONSE i RESPONSE-2, w których interferon stosowano w ramach najlepszej dostępnej terapii. W obu badaniach przedstawiono wyniki dotyczące porównania ruksolitynibu i interferonu, które stosowano w trakcie trwania randomizowanych faz obu badań. Dostępne dane

uzupełnione zostały również o analizy dotyczące wpływu interferonu na terapię ruksolitynibem, która mogła zostać podjęta w przedłużonej fazie badania.

Kolejne ograniczenie opracowania dotyczy dostępności danych dotyczących stosowania interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem. W opracowaniu uwzględniono dane pochodzące ze zbiorczej analizy dotyczącej pacjentów zakwalifikowanych do badań RESPONSE oraz RESPONSE-2, którzy w trakcie randomizowanych faz badania, w ramach najlepszej dostępnej terapii stosowali leczenie interferonem. Analiza przeprowadzona została w celu porównania ruksolitynibu z interferonem stosowanym w ramach najlepszej dostępnej terapii oraz w celu określenia wpływu leczenia interferonem na terapię ruksolitynibem, która mogła zostać podjęta przez pacjentów po zakończeniu randomizowanej fazy badania.

Pewnym ograniczeniem opracowania jest metodologia włączonych badań. Badania te nie podlegały zaślepieniu - badania otwarte, w których zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Co za tym idzie, badania charakteryzowały się różną wiarygodnością. Badanie RESPONSE cechowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Osoby oceniające pierwszorzędowy punkt końcowy oraz kluczowe drugorzędowe punkty końce stanowiły grupę niezależnych ekspertów. Objętość śledziona była mierzona i odczytywana przez zewnętrznego eksperta, nieznanego przydziału pacjenta do ramienia terapeutycznego. Badanie RESPONSE-2 charakteryzowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Zarówno pacjenci, jak i badacze, nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Sponsor badania pozostawał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy pierwotnej, z wyjątkiem sytuacji nagłych występujących u pacjentów lub wymogów dotyczących sprawozdawczości regulacyjnej.

Zidentyfikowano różnicę pomiędzy populacjami badań RESPONSE i RESPONSE-2, która może stanowić ograniczenie przeprowadzonej metaanalizy. Różnicę między populacjami stanowi splenomegalia. Do badania RESPONSE kwalifikowani byli pacjenci z powiększeniem śledziona (wyczuwalnym palpacyjnie lub nie) i objętością śledziona $\geq 450 \text{ cm}^3$ (mierzoną za pomocą MRI lub CT). Pacjenci włączeni do badania RESPONSE-2 nie mieli splenomegalii, a co za tym idzie poprawa w zmianie objętości śledziona w wyniku terapii ruksolitynibem nie była mierzona. Brak powiększonego śledziona wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania RESPONSE-2 może wskazywać na wcześniejsze stadium czerwienicy prawdziwej. Pomimo różnicy w obecności powiększenia śledziona oraz nieznacznej różnicy w czasie trwania randomizowanych, otwartych faz badań (RESPONSE - 32 tyg., RESPONSE-2 - 28 tyg.), przeprowadzono metaanalizę skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią. Główne kryteria włączenia do obu badań były zbieżne i dotyczyły populacji dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat, u których potwierdzono diagnozę czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, oporność lub nietolerancję na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami *European LeukemiaNet* oraz stan sprawności 0 - 2 wg ECOG.

Pewnym ograniczeniem analizy jest liczba pacjentów włączonych do badań klinicznych: 222 w badaniu RESPONSE oraz 149 w badaniu RESPONSE-2. Czerwieńca prawdziwa jest chorobą rzadką, z zapadalnością wynoszącą ok. 2,5/100 000/rok. W Europie w latach 2000 - 2002, zapadalność na PV określono na 1,53/100 000/rok. W Polsce w latach 1994 - 1998 zapadalność została oszacowana na 1,1/100 000/rok. Większość pacjentów stanowiących grupę kontrolną w obu badaniach, w trakcie lub po zakończeniu czasu trwania badania, rozpoczęło

leczenie ruksolitynibem. W badaniu RESPONSE, chorzy przeszli na terapię ruksolitynibem w 32. tygodniu trwania badania lub później, przy czym większość zmian miała miejsce w 32. tygodniu lub bezpośrednio po wizycie kontrolnej przeprowadzonej w 32. tygodniu. W badaniu RESPONSE-2, pacjenci rozpoczęli terapię ruksolitynibem w lub po 28 tygodniu trwania podstawowej fazy badania. W badaniu RESPONSE, wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy najlepszej dostępnej terapii, 108/112 (96,4%) pacjentów przerwało leczenie. Główną przyczyną rezygnacji z leczenia terapią standardową był brak skuteczności występujący u 87,5% chorych.

7 Dyskusja

7.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do dnia 06.07.2022 zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy 2 randomizowane badania kliniczne RESPONSE i RESPONSE-2 w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na terapię hydroksymocznikiem. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności interferonu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w leczeniu czerwienicy prawdziwej.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa z najlepszą dostępną terapią zaplanowano przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera (1997). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów spełniających predefiniowane kryteria. Do dnia 06.07.2022 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedną publikację Kiladjian 2018, przedstawiającą zbiorczą analizę danych dotyczących pacjentów zakwalifikowanych do badania RESPONSE oraz RESPONSE-2, którzy byli leczeni interferonem. Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne CONTINUATION-PV porównujące stosowanie ropeginterferonu alfa-2b z najlepszą dostępną terapią u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. Badanie CONTINUATION-PV jest kontynuacją badania PROUD-PV. Badanie CONTINUATION-PV nie zostało włączone do analizy ze względu na kryteria kwalifikacji pacjentów do badania PROUD-PV. Do badania kwalifikowano chorych, którzy mogliby odnieść potencjalne korzyści z udziału w badaniu - pacjentów leczonych hydroksymocznikiem przez mniej niż 3 lata, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz **u których nie występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem**, określona zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami *European LeukemiaNet*.

Do randomizowanego badania klinicznego RESPONSE, jak i RESPONSE-2 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z potwierdzoną diagnozą czerwienicy prawdziwej zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku, opornością lub nietolerancją na leczenie hydroksymocznikiem zdefiniowaną zgodnie z kryteriami *European LeukemiaNet*, zależnością od upustów krwi oraz stanem sprawności 0-2 wg ECOG. Do badania RESPONSE kwalifikowani byli pacjenci z powiększeniem śledziony oraz objętością śledziony ≥ 450 cm³. Do badania RESPONSE-2 kwalifikowani byli chorzy z niewyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziony oraz hematokrytem równym 40 - 45% przy dwóch lub więcej upustach krwi w odstępie co najmniej 4 tygodni

w ciągu 24 tygodni przed badaniem przesiewowym lub Ht < 45% przy co najmniej jednej flebotomii w ciągu 16 tygodni przed badaniem.

W obu włączonych do analizy badaniach porównano skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w populacji pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występowała oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (RESPONSE: N=222, RESPONSE-2: N=149). Badania te nie podlegały zaślepieniu - badania otwarte (ang. *open-label*), w których zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli zaślepieni w momencie przydziału pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych. Według informacji zawartych w protokole badania RESPONSE, brak zaślepienia jest konieczny w celu uwzględnienia różnorodności metod leczenia czerwienicy prawdziwej, które można uznać za najlepszą dostępną terapię (ang. *best available therapy*, BAT) oraz konieczności stosowania częstych modyfikacji dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta. W obu badaniach pacjenci przyjmowali najlepszą dostępną terapię wybraną przez badacza spośród hydroksymocznika, IFN/peg-IFN, pipobromanu, anagrelidu, leków immunomodulujących lub braku leczenia w badaniu RESPONSE i hydroksymocznika, IFN/peg-IFN, pipobromanu, lenalidomidu, braku leczenia lub innej terapii w badaniu RESPONSE-2. W każdym z badań, około 15% pacjentów (34 z 222 w badaniu RESPONSE i 23 ze 149 w badaniu RESPONSE-2) otrzymywało interferon w dowolnym momencie przed włączeniem do badania. **W randomizowanych fazach badań RESPONSE i RESPONSE-2 odsetek chorych otrzymujących interferon w ramach BAT wyniósł odpowiednio 12% (13/112) i 17% (13/75).** W momencie randomizacji pacjentów stratyfikowano według oporności lub nietolerancji leczenia hydroksymocznikiem. W badaniu RESPONSE, zmiana leczenia na ruksolitynib była dopuszczalna jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty lub po upływie 32 tygodni ze względu na występujące objawy progresji choroby (tj. kwalifikacja do flebotomii lub progresja splenomegalii lub oba). W badaniu RESPONSE-2, wszyscy pacjenci zrandomizowani do ramienia BAT mogli przejść na leczenie ruksolitynibem, jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty, leczenie okazało się nie skuteczne.

W ramach pierwszorzędowego punktu końcowego randomizowanego badania klinicznego RESPONSE oceniano odsetek pacjentów, którzy w 32. tygodniu leczenia osiągnęli kontrolę hematokrytu, jak i zmniejszenie objętości śledziony o 35% lub więcej w porównaniu do wartości wyjściowej. W ramach drugorzędowych punktów końcowych wyróżniono kluczowe punkty końcowe oraz inne drugorzędowe punkty końcowe. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów końcowych wyróżniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy w 32. tygodniu i utrzymywał się do 48 tygodnia trwania leczenia oraz oceniano odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną w 32. tygodniu leczenia. W badaniu RESPONSE określono tzw. eksploracyjne punkty końcowe, które mogą dostarczyć dodatkowych informacji na temat skuteczności analizowanej terapii i efektów leczenia, ale nie stanowią głównego celu badawczego. Eksploracyjnymi punktami końcowymi była ocena odsetka pacjentów, którzy w 32. tygodniu uzyskali wartość $WBC \leq 15 \times 10^9/l$, $PLT \leq 600 \times 10^9/l$, a zmiana w wyniku osiąganym w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 oraz inne eksploracyjne punkty końcowe. Pierwszorzędowym punktem końcowym randomizowanego badania klinicznego RESPONSE-2 była ocena odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę hematokrytu w 28. tygodniu trwania leczenia. Podobnie jak w badaniu RESPONSE, w RCT RESPONSE-2 w ramach drugorzędowych punktów końcowych wyróżniono kluczowe punkty końcowe oraz inne drugorzędowe punkty końcowe. Wśród kluczowych drugorzędowych punktów

końcowych wymieniono odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję hematologiczną w 28. tygodniu.

7.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

7.2.1 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii

Skuteczność ruksolitynibu w fazach randomizowanych

Skuteczność ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej u pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oceniono na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy - RESPONSE oraz RESPONSE-2. W obu włączonych do analizy badaniach komparatorem dla ruksolitynibu była najlepsza dostępna terapia. Faza randomizowana badania RESPONSE trwała 32 tygodnie, badania RESPONSE-2 - 28 tygodni.

Wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli hematokrytu i zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy) w 32. tygodniu terapii (RR=25,45; 95%CI: 3,51; 184,62; p=0,001), jak i jego utrzymanie w 48 tygodniu trwania badania (RR=21,38; 95%CI: 2,93; 156,23; p=0,003), było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu (u wszystkich badanych pacjentów) w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii. Odsetek pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu, którzy osiągnęli złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był porównywalny wśród pacjentów, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź na leczenie hydroksymocznikiem (19,6%) oraz dla tych chorych, u których wystąpiły niedopuszczalne działania niepożądane związane z terapią HU (22,0%).

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia kontroli hematokrytu w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=3,28; 95%CI: 2,38; 4,52; p < 0,00001). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 61,4% pacjentów z grupy ruksolitynibu i 18,7% pacjentów z grupy najlepszej dostępnej terapii. Zarówno u pacjentów, u których odnotowano nieprawidłową odpowiedź na leczenie hydroksymocznikiem, jak i chorych, u których wystąpiły niedopuszczalne zdarzenie niepożądane związane z terapią HU, prawdopodobieństwo osiągnięcia kontroli hematokrytu było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (odpowiednio RR=3,20; 95%CI: 1,34; 7,62; p=0,009 i RR=3,41; 95%CI: 1,84; 6,33; p=0,000) w 28. tygodniu leczenia.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu (u wszystkich badanych pacjentów), jak i w grupie chorych bez wyczuwalnego powiększenia śledziony w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w 32. tygodniu leczenia (odpowiednio RR=42,76; 95%CI: 5,99; 305,32; p=0,000 i RR=16,50; 95%CI: 1,02; 266,59; p=0,048). Porównując skuteczność wszystkich leków stosowanych w ramach najlepszej dostępnej terapii, większy odsetek pacjentów osiągnął kontrolę hematokrytu - 19,6% niż zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ - 0,9% chorych.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=3,36; 95%CI: 1,87; 6,04; p < 0,0001). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 23,4% pacjentów z grupy ruksolitynibu i 7% z grupy najlepszej dostępnej terapii. U

pacjentów, u których wystąpiły niedopuszczalne zdarzenie niepożądane związane z terapią HU, prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej remisji hematologicznej było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=3,07; 95%CI: 1,07; 8,79; p=0,037) w 28. tygodniu leczenia.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia liczby flebotomii równej 0 (braku konieczności flebotomii) w grupie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=2,09; 95%CI: 1,72; 2,54; p < 0,00001). Omawiany punkt końcowy osiągnęło 80,6% pacjentów z grupy ruksolitynibu i 38,6% pacjentów z grupy najlepszej dostępnej terapii.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ we wszystkich domenach kwestionariusz MPN-SAF, było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=9,85; 95%CI: 3,68; 26,35; p=0,000) w 32. tyg. leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią dla każdego z trzech klastrów - klaster cytokinowy: RR=5,65; 95%CI: 2,98; 10,70; p=0,000, klaster nadlepkości: RR=2,93; 95%CI: 1,52; 5,64; p=0,001 oraz klaster splenomegalii: RR=3,66; 95%CI: 2,11; 6,35; p=0,000.

Prawdopodobieństwo wystąpienia bardzo dużej poprawy w kwestionariuszu PSIS jest istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=4,55; 95%CI: 1,57; 13,19; p=0,005; Tab. 24) w 28. tyg. leczenia.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większą szansę wystąpienia bardzo dużej poprawy (RR=12,32; 95%CI: 4,82; 31,49; p < 0,00001) oraz dużej poprawy (RR=4,72; 95%CI: 2,75; 8,10; p < 0,00001) w kwestionariuszu PGIC w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii. Minimalne pogorszenie występowało istotnie rzadziej w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=0,11; 95%CI: 0,03; 0,48; p=0,003).

W 32. tyg. w badaniu RESPONSE, w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię pogorszenie lub niewielką poprawę. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 15,68 w domenie ogólnego stanu zdrowia. Prawdopodobieństwo wystąpienia braku problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii w 28. tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2 i wynosiło od RR=4,39; 95%CI: 2,29; 8,41; p=0,000 (w domenie dotyczącej odczuwanego bólu i dyskomfortu) do RR=2,53; 95%CI: 1,74; 3,69; p=0,000 (w domenie samoopieki).

W grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, odnotowano poprawę względem poziomu wyjściowego wyników poszczególnych domen kwestionariusza WPAI, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących standardową terapię pogorszenie. Największa różnica pomiędzy ruksolitynibem, a BAT wyniosła 18,12 w domenie pogorszenia funkcjonowania w pracy.

Skuteczność ruksolitynibu w obserwacji długoterminowej

W obu włączonych do opracowania badaniach, przedstawiono wyniki pochodzące z obserwacji długoterminowych. W badaniu RESPONSE odnotowano wyniki z obserwacji 80-tygodniowej (Verstovsek 2016) oraz 5-letniej (Kiladjian 2020). W badaniu RESPONSE-2, wyniki

przedstawione dla długoterminowych obserwacji ograniczono do 80 tygodni (Griesshammer 2018) oraz 5 lat (Passamonti 2022). W każdym z włączonych badań, wyniki przedstawione dla wydłużonego okresu obserwacji zawierały dane dotyczące pacjentów, którzy po randomizowanej fazie badania, przeszli ze standardowego schematu leczenia na terapię ruksolitynibem (98 pacjentów w badaniu RESPONSE oraz 58 chorych w badaniu RESPONSE-2).

Prawdopodobieństwo utrzymania pierwotnej odpowiedzi na leczenie ≥ 80 tyg. oraz do 224 tyg. wyniosło odpowiednio 92% i 74% (95%CI: 51; 88). W badaniu RESPONSE-2, prawdopodobieństwo osiągnięcia przez pacjenta trwałej kontroli hematokrytu było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (RR=17,74; 95%CI: 4,43; 71,09; $p=0,000$) po upływie 80 tygodni leczenia. W 260. tygodniu, trwałą kontrolę hematokrytu osiągnęło 16 (22%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu. W badaniu RESPONSE, spośród 98 pacjentów przyjmujących ruksolitynib w 32. tygodniu trwania badania, 88 pacjentów (89,8%) nie miało wykonywanych zabiegów flebotomii pomiędzy 32, a 80 tygodniem trwania badania. W badaniu RESPONSE, 83% pacjentów leczonych ruksolitynibem (94 pacjentów podlegało ocenie pomiędzy 80 tyg., a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 6,4% chorych wymagało trzech lub więcej zabiegów upuszczania krwi w 256 tygodniu leczenia. W grupie pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem ze standardowej terapii, 87,3% chorych (79 pacjentów podlegało ocenie pomiędzy 80 tyg., a 256 tyg. trwania badania) nie wymagało flebotomii, a 7,6% pacjentów wymagało trzech lub więcej flebotomii w 256 tygodniu terapii. W badaniu RESPONSE-2, podczas 5-letniego okresu obserwacji, 51 (69%) z 74 pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 27 (36%) z 75 pacjentów w grupie najlepszej dostępnej terapii nie wymagało flebotomii. W badaniu RESPONSE, prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej remisji hematologicznej do 224 tyg. wyniosło 55% (95%CI: 32%; 73%). W badaniu RESPONSE-2, prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji hematologicznej było istotnie statystycznie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=9,12; 95%CI: 2,19; 37,93; $p=0,002$) po upływie 80 tygodni. W 260 tyg., 9 (12,2%) z 74 pacjentów w gr. RUX osiągnęło całkowitą remisję hematologiczną.

W badaniu RESPONSE, w analizie przeżycia całkowitego przeprowadzonego w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 5 latach leczenia wyniosło 91,9% w grupie ruksolitynibu i 91,0% w grupie najlepszej dostępnej terapii. Oszacowania dotyczące przeżycia po 5 latach obserwacji nie wskazują na istotne różnice pomiędzy grupą ruksolitynibu, a najlepszej dostępnej terapii. W 260 tyg. w badaniu RESPONSE-2, przeżycie całkowite wynosiło 96% w grupie ruksolitynibu i 91% w grupie najlepszej dostępnej terapii.

7.2.2 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu do interferonu

Pacjenci leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej

Kontrola hematokrytu, zmniejszenie objętości śledziony oraz całkowita remisja hematologiczna i $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF były punktami końcowymi ocenianymi wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem i interferonem podczas faz randomizowanych w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ruksolitynibem, a interferonem w osiągnięciu zarówno złożonego punktu końcowego (RR=6,43; 95%CI: 0,41; 99,93; $p=0,184$), jak i jego składowej - $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony (RR=11,23; 95%CI: 0,73; 172,36;

$p=0,083$) w 32. tyg. leczenia. Zaobserwowano tendencję statystyczną ($p=0,083$; $RD=0,40$; $95\%CI: 0,27; 0,53$; $p=0,000$), lecz badana grupa była zbyt mała, aby osiągnąć istotność statystyczną. W badaniu RESPONSE, żaden pacjent zrandomizowany do grupy najlepszej dostępnej terapii, w ramach której przyjmował interferon, nie osiągnął złożonego punktu końcowego ani jego składowej ($\geq 35\%$ zmniejszenia objętości śledziony) w porównaniu do odpowiednio 22,7% i 40,0% pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu.

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała istotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia kontroli hematokrytu ($RR=3,19$; $95\%CI: 1,44; 7,06$; $p=0,004$) w grupie przyjmującej ruksolitynib w porównaniu do interferonu. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ruksolitynibem, a interferonem w osiągnięciu całkowitej remisji hematologicznej ($RR=1,56$; $95\%CI: 0,61; 3,98$; $p=0,35$). W obu włączonych do analizy badaniach, większy odsetek pacjentów zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu osiągnął całkowitą remisję hematologiczną w porównaniu do pacjentów przyjmujących interferon w ramach najlepszej dostępnej terapii (RESPONSE - 23,6% vs 15,4%, RESPONSE-2 - 24,3% vs 15,4%).

Żaden pacjent zrandomizowany do grupy najlepszej dostępnej terapii, w ramach której przyjmował interferon, nie osiągnął $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF w porównaniu do 48,6% zrandomizowanych do ramienia ruksolitynibu. W badaniu RESPONSE-2, 45,3% pacjentów leczonych interferonem osiągnęło $\geq 50\%$ redukcji TSS w MPN-SAF w porównaniu do 25,0% pacjentów leczonych interferonem w ramach BAT.

Pacjenci leczeni ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem

W badaniu RESPONSE, wszyscy pacjenci zrandomizowani do grupy najlepszej dostępnej terapii, gdzie byli leczeni interferonem (13 pacjentów), przeszli na terapię ruksolitynibem po upływie 32 tygodni trwania badania. Spośród 13 pacjentów leczonych interferonem w badaniu RESPONSE-2, 8 chorych (61,5%) przeszło na terapię ruksolitynibem.

Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ zaobserwowano u 61,5% chorych w badaniu RESPONSE. Zarówno u pacjentów włączonych do badania RESPONSE, jak i RESPONSE-2, wartości hematokrytu wraz z upływem czasu uległy poprawie. Po zakończeniu faz randomizowanych, aż do 80 tygodnia trwania badań RESPONSE zaobserwowano, że większość pacjentów leczonych interferonem podczas faz randomizowanych, nie została poddana zabiegom flebotomii - 61,5% pacjentów w badaniu RESPONSE i 100% w badaniu RESPONSE-2. Jedną flebotomię wykonano u 30,8% pacjentów, a więcej niż 3 upusty krwi u 7,7% pacjentów włączonych do badania RESPONSE, którzy z terapii interferonem przeszli na leczenie ruksolitynibem. U większości pacjentów włączonych do badania RESPONSE zaobserwowano stopniową tendencję do poprawy liczby białych krwinek i płytek krwi po przejściu z interferonu na leczenie ruksolitynibem. U pacjentów włączonych do badania RESPONSE, po przejściu na leczenie ruksolitynibem zaobserwowano zmniejszenie obciążenia allelem V617F genu *JAK2* o 25,6% w porównaniu do badania RESPONSE-2, gdzie odnotowano zmniejszenie o 8,2%.

Pacjenci leczeni interferonem przed randomizacją

Po upływie 28 tygodni terapii, prawdopodobieństwo osiągnięcia przez pacjenta kontroli hematokrytu było istotnie statystycznie większe w ramieniu ruksolitynibu w porównaniu z ramieniem najlepszej dostępnej terapii w grupie pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją w badaniu RESPONSE-2 ($RR=9,33$; $95\%CI: 1,34; 65,23$; $p=0,024$).

W przypadku kontroli hematokrytu uzyskiwanej po 32 tygodniach leczenia oraz całkowitej remisji hematologicznej uzyskiwanej przez pacjentów po 28, jak i 32 tygodniach terapii, nie

wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramieniem ruksolitynibu, a ramieniem BAT wśród pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2. Wyniki metaanaliz zamieszczono w aneksie 9.19.

Tab. 67 Wpływ leczenia interferonem (przed randomizacją) na skuteczność ruksolitynibu oraz najlepszej dostępnej terapii w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.

Badanie	Czas obserwacji	Ramię RUX			Ramię BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Kontrola hematokrytu										
RESPONSE	32 tyg.	11	18	61,1	5	16	31,3	0,082	1,96 (0,87; 4,42) p=0,107	0,30 (-0,02; 0,62) p=0,067
RESPONSE-2	28 tyg.	6	9	66,7	1	14	7,1	0,002	9,33 (1,34; 65,23) p=0,024	0,60 (0,26; 0,93) p=0,001
Metaanaliza (<i>random effect model</i>)									3,36 (0,74; 15,36) p=0,12	0,44 (0,15; 0,74)
Całkowita remisja hematologiczna										
RESPONSE	32 tyg.	3	18	16,7	2	16	12,5	0,732	1,33 (0,25; 7,00) p=0,734	0,04 (-0,19; 0,28) p=0,730
RESPONSE-2	28 tyg.	1	9	11,1	1	14	7,1	0,742	1,56 (0,11; 21,85) p=0,743	0,04 (-0,21; 0,29) p=0,752
Metaanaliza (<i>fixed effect model</i>)									1,39 (0,34; 5,67) p=0,64	0,04 (-0,13; 0,21) p=0,64

7.2.3 Bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii

Bezpieczeństwo ruksolitynibu w fazach randomizowanych

W obu włączonych do analizy badaniach raportowano wystąpienie hematologicznych zdarzeń niepożądanych, z wyszczególnieniem rodzaju zaburzeń, występujących w ciągu 32 tyg. (RESPONSE) i 28 tyg. (RESPONSE-2) od rozpoczęcia leczenia. Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii ogółem była istotnie mniejsza w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (RR=0,30; 95%CI: 0,08; 1,08; p=0,07; RD=-0,04; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,05).

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia świądu wszystkich stopni nasilenia była istotnie mniejsza w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii (RR=0,48; 95%CI: 0,29; 0,80; p=0,004; RD=-0,11; 95%CI: -0,19; -0,04; p=0,003). Terapia ruksolitynibem w porównaniu do BAT wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia duszności wszystkich stopni nasilenia w 32. tyg. leczenia (RR=5,55; 95%CI: 1,26; 24,46; p=0,024).

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zakrzepowych wszystkich stopni ciężkości była istotnie mniejsza w grupie pacjentów

leczonych ruksolitynibem w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii (RR=0,22; 95%CI: 0,05; 1,03; p=0,05; RD=-0,04; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,03).

Metaanaliza badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni ciężkości i stopnia 3 lub 4 była istotnie niższa w grupie pacjentów przyjmujących ruksolitynib w porównaniu do grupy najlepszej dostępnej terapii (odpowiednio $IR_{ratio}=0,55$; 95%CI: 0,35; 0,88; p=0,01; i $IR_{ratio}=0,62$; 95%CI: 0,43; 0,90; p=0,01).

W badaniu RESPONSE-2, w ciągu 28 tyg. od rozpoczęcia leczenia nie odnotowano żadnego zgonu wśród chorych leczonych ruksolitynibem. Zmarło dwóch pacjentów (3%) leczonych najlepszą dostępną terapią.

Bezpieczeństwo ruksolitynibu w obserwacji długoterminowej

W badaniu RESPONSE, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, anemia była najczęstszym działaniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących ruksolitynib, w tym u pacjentów, którzy przeszli z leczenia standardową terapią na ruksolitynib. Większość zdarzeń związanych z anemią miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniu RESPONSE-2, wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych, wskaźniki zdarzeń niepożądanych były niższe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą najlepszej dostępnej terapii. Wyjątek stanowiła anemia, która występowała częściej wśród pacjentów leczonych RUX (14,3/100 osobo lat) w porównaniu do chorych leczonych BAT (3,7/100 osobo lat).

W badaniu RESPONSE, podobnie jak w badaniu RESPONSE-2, najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem był wzrost masy ciała, ból stawów i świąd. W badaniu RESPONSE, po 48 tyg. obserwacji, w grupie RUX, jak i BAT, najczęściej raportowano pojawienie się bólu głowy, biegunki, świądu i zmęczenia wszystkich stopni ciężkości. W 256 tyg. obserwacji, w ramieniu RUX, najczęściej raportowano występowanie świądu, biegunki, wzrostu masy ciała oraz biegunki wszystkich stopni nasilenia.

W badaniu RESPONSE, częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych była niższa w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz wśród pacjentów, którzy przeszli na leczenie ruksolitynibem w porównaniu do pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię. W badaniu RESPONSE-2, po upływie 28 tyg. leczenia, u dwóch nowych pacjentów leczonych ruksolitynibem wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Jeden pacjent doświadczył zakrzepicy naczyń siatkówki, drugi zakrzepowego zapalenia żył.

W badaniu RESPONSE-2, po upływie 80 tyg. leczenia, odnotowano 3 zgony w grupie pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią w porównaniu do pacjentów przyjmujących ruksolitynib, gdzie nie odnotowano zgonu. W badaniu RESPONSE po 256 tyg. terapii, dwóch pacjentów leczonych ruksolitynibem zmarło. W ramieniu najlepszej dostępnej terapii nie odnotowano żadnego zgonu.

7.2.4 Bezpieczeństwo ruksolitynibu w porównaniu do interferonu

Pacjenci leczeni interferonem podczas fazy randomizowanej

Najczęściej raportowanym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym występującym u $\geq 20\%$ pacjentów, odnotowanym w obu włączonych do analizy badaniach był ból głowy

wszystkich stopni ciężkości (RESPONSE - 45,6/100 osobo lat, RESPONSE-2 - 26,8/100 osobo lat) obserwowany podczas leczenia interferonem w trakcie trwania faz randomizowanych. W badaniu RESPONSE, wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 20\%$ chorych, odnotowano zmęczenie, ból mięśni, aftowe zapalenie jamy ustnej, biegunkę oraz bezsenność.

Najczęściej raportowanym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym występującym u $\geq 5\%$ pacjentów, raportowanym w obu włączonych do analizy badaniach była leukocytoza (RESPONSE - 11,4/100 osobo lat, RESPONSE-2 - 26,8/100 osobo lat) obserwowana podczas leczenia interferonem w trakcie trwania faz randomizowanych. W badaniu RESPONSE, poza wymienionymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi, odnotowano pojawienie się zakrzepicy oraz uderzeń gorąca.

W badaniu RESPONSE, w trakcie leczenia interferonem podczas faz randomizowanych raportowano występowanie istotnych zdarzeń niepożądanych występujących z dowolną częstotliwością. Wszystkie z odnotowanych zdarzeń niepożądanych - depresja, hiperglikemia, dna moczanowa, zaburzenia serca, łagodny przerost gruczołu krokowego i hematuria występowały z częstotliwością równą 11,4/100 osobo lat. W badaniu RESPONSE odnotowano również spadek wartości hemoglobiny (11,4/100 osobo lat).

Pacjenci leczeni ruksolitynibem po przejściu z terapii interferonem

Wśród najczęściej pojawiających się niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 10\%$ pacjentów wyróżnia się zakażenia (ogółem) wszystkich stopni ciężkości (29,2/100 osobo lat w badaniu RESPONSE i 27,0/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2).

Hematologiczne zdarzenia niepożądane wszystkich stopni ciężkości występowały częściej u pacjentów włączonych do badania RESPONSE-2. Najczęściej raportowano pojawienie się anemii oraz trombocytozy (każde 27,0/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2 i 5,8/100 osobo lat w badaniu RESPONSE). W badaniu RESPONSE-2 nie odnotowano wystąpienia erytromelalgii, która pojawiła się u jednego pacjenta z badania RESPONSE.

Wśród istotnych zdarzeń niepożądanych występujących w każdym z włączonych badań odnotowano wystąpienie nadciśnienia oraz zmian skórnych (13,5/100 osobo lat w badaniu RESPONSE-2 i 5,8/100 osobo lat w badaniu RESPONSE).

Pacjenci leczeni interferonem przed randomizacją

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramieniem ruksolitynibu, a ramieniem BAT pod względem ryzyka wystąpienia anemii i małopłytkowości wszystkich stopni oraz stopnia 3 lub 4 wśród pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją (Tab. 68).

Zdarzenia niepożądane wszystkich stopni ciężkości, jak i stopnia 3 lub 4, występowały częściej w ramieniu najlepszej dostępnej terapii (odpowiednio 152,9/100 osobo lat i 73,6/100 osobo lat) w porównaniu do ramienia ruksolitynibu (odpowiednio 57,1/100 osobo lat i 29,7/100 osobo lat) (Tab. 69).

Tab. 68 Wpływ leczenia interferonem (przed randomizacją) na bezpieczeństwo ruksolitynibu oraz najlepszej dostępnej terapii w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane	St. ciężkości	Ramie RUX			Ramie BAT			p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
anemia	wszystkie	6	27	22,2	0	30	0,0	0,006	14,39 (0,85; 244,07) p=0,065	0,22 (0,06; 0,38) p=0,007
	3 lub 4	0	27	0,0	0	30	0,0	-	-	-
małopłytkowość	wszystkie	2	27	7,4	7	30	23,3	0,100	0,32 (0,07; 1,40) p=0,129	-0,16 (-0,34; 0,02) p=0,084
	3 lub 4	1	27	3,7	2	30	6,7	0,617	0,56 (0,05; 5,79) p=0,623	-0,03 (-0,14; 0,08) p=0,611

Tab. 69 Wpływ leczenia interferonem (przed randomizacją) na bezpieczeństwo ruksolitynibu oraz najlepszej dostępnej terapii: częstości występowania zdarzeń niepożądanych skorygowane o ekspozycję, w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.

Zdarzenie niepożądane*^	Ramie RUX		Ramie BAT	
	Wszystkie st.	St. 3 lub 4	Wszystkie st.	St. 3 lub 4
Narażenie (osobo lata)	43,82		17,66	
Jakiegokolwiek AE	57,1	29,7	152,9	73,6
Świąd	13,7	0,0	39,6	17,0
Zmęczenie	4,6	0,0	39,6	11,3
Ból głowy	11,4	0,0	34,0	0,0
Zawroty głowy	11,4	0,0	22,7	0,0
Małopłytkowość	6,8	4,6	22,7	5,7
Ból brzucha	4,6	0,0	17,0	0,0
Grypa	4,6	0,0	17,0	0,0
Dna moczanowa	2,3	0,0	17,0	5,7
Poty nocne	9,1	0,0	17,0	0,0
Ból stawów	9,1	0,0	17,0	5,7
Biegunka	13,7	0,0	11,3	5,7
Astenia	13,7	4,6	11,3	0,0
Wzrost masy ciała	11,4	2,3	11,3	0,0
Obrzęk obwodowy	11,4	0,0	11,3	0,0
Gorączka	6,8	0,0	11,3	0,0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2,3	0,0	11,3	0,0
Podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy	4,6	4,6	11,3	0,0
Hiperurykemia	0,0	0,0	11,3	0,0
Duszność	9,1	2,3	11,3	0,0
Kaszel	6,8	0,0	11,3	0,0
Wysypka	2,3	2,3	11,3	0,0
Trądzik różowaty	0,0	0,0	11,3	0,0
Dyskomfort w jamie brzusznej	2,3	0,0	11,3	0,0
Anemia	22,8	0,0	0,0	0,0
Ból kończyn	11,4	2,3	0,0	0,0

*zdarzenia niepożądane > 10% (dowolnego stopnia) w dowolnym ramieniu terapeutycznym;

Zdarzenie niepożądane**^	Ramie RUX		Ramie BAT	
	Wszystkie st.	St. 3 lub 4	Wszystkie st.	St. 3 lub 4
^skorygowany wskaźnik dla danego zdarzenia niepożądanego obliczono jako liczbę zdarzeń na 100 osobo lat ekspozycji;				

7.3 Wyniki innych analiz

7.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

7.3.1.1 Opracowania wtórne zakwalifikowane do przeglądu

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 opracowań - 5 (Cingam 2019, Luo 2021, Lussana 2018, Masciulli 2020, pCODR 2016) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz 2 (Gu 2021, Bewersdorf 2021) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem. Pięć z odnalezionych opracowań wtórnych stanowiły przeglądy systematyczne z metaanalizą (Luo 2021, Lussana 2018, Masciulli 2020, Gu 2021, Bewersdorf 2021), a dwa pozostałe zawierały jakościową syntezę wyników (Cingam 2019, pCODR 2016).

Odnalezione opracowania wtórne dotyczyły ryzyka wystąpienia infekcji związanych ze stosowaniem ruksolitynibu u pacjentów z MPN (Luo 2021), skuteczności ruksolitynibu w zakresie zmniejszenia częstotliwości występowania zakrzepicy (Masciulli 2020), porównania częstotliwości występowania zakażeń podczas fazy aktywnego leczenia i obserwacji u pacjentów leczonych i nieleczonych ruksolitynibem, a także oceny rodzaju i stopnia ciężkości powikłań związanych z infekcjami (Lussana 2018), wpływu ruksolitynibu na wyniki leczenia z perspektywy pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) i jakości życia w czerwienicy prawdziwej (Cingam 2019) oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu ze standardową terapią (pCODR 2016). Opracowania Gu 2021 i Bewersdorf 2021 dotyczyły oceny wyników klinicznych (w tym odpowiedzi hematologicznej i molekularnej) po terapii interferonem u pacjentów z PV i ET (Gu 2021) oraz oceny profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu ET i PV, a także lepszego zdefiniowania roli tych leków w leczeniu wymienionych chorób (Bewersdorf 2021).

W zakwalifikowanych do opracowania przeglądach systematycznych wykazano, że istnieje ogólna korzyść kliniczna ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z PV, którzy wykazują nietolerancję lub oporność na HU - wykazano statystycznie i klinicznie istotną korzyść ze stosowania ruksolitynibu w kontrolowaniu Ht i redukcji objętości śledziony. W porównaniu z najlepszą dostępną terapią, leczenie ruksolitynibem wiązało się z redukcją objawów związane z chorobą, a zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były rzadkie, możliwe do opanowania, a częstość ich występowania była podobna w obu leczonych grupach (pCODR 2016). Wykazano, że leczenie ruksolitynibem pacjentów z PV, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia HU wiąże się z redukcją występowania objawów związanych z chorobą oraz poprawą wydajności pracy oraz produktywności, a także ogólnym odczuciem zmiany i jakością życia w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (Cingam 2019). Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem raportowano niższy wskaźnik zapadalności na zakrzepicę, w porównaniu do chorych przyjmujących najlepszą dostępną terapię, jednak odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Masciulli 2020).

W opracowaniach dotyczących terapii interferonem odnotowano, że terapia interferonem powoduje ogólną poprawę parametrów hematologicznych, wielkości śledziony i objawów związanych z nowotworami mieloproliferacyjnymi. Raportowano, że leczenie interferonem, oprócz odpowiedzi hematologicznej może również powodować remisję molekularną (Gu 2021). Bewersdorf i wsp. wskazuje, że IFN jest silną opcją terapeutyczną zarówno dla pacjentów nieleczonych, jak i opornych na leczenie hydroksymocznikiem, a skuteczność preparatów pegylowanych i niepegylowanych jest porównywalna. Zdarzenia niepożądane pozostają głównym ograniczeniem terapii IFN, jednak raportowany wysoki wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie i trwała remisja molekularna sugerują, że IFN jest rozsądną opcją terapeutyczną dla pacjentów z ET lub PV (Bewersdorf 2021).

7.3.1.2 Inne

Odnaleziono abstrakt konferencyjny autorstwa Putra (2021), przedstawiający wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy, które zostały przeprowadzone w celu porównania częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u chorych na nowotwory BCR-ABL1-ujemne, leczonych RUX i najlepszą dostępną terapią (BAT). Autorzy przeprowadzili kompleksowe wyszukiwanie literatury w internetowych bazach danych, uwzględniając badania opublikowane w latach 2000 - 2021. Do przeglądu systematycznego kwalifikowano randomizowane badania kliniczne porównujące częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z ET, PV i MF, którzy byli leczeni RUX vs BAT. W wyniku wstępnego wyszukiwania literatury zakwalifikowano 12 RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W porównaniu z BAT, terapia RUX wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca (RR=1,91, 95%CI 0,71-5,16, p=0,20, I²=0%), nowo powstałego nadciśnienia tętniczego (RR=1,58, 95%CI 0,69-3,61, p=0,28, I²=0%), udaru niedokrwiennego (RR=2,01, 95%CI 0,38-10,73, p=0,41, I²=0%), udaru krwotocznego (RR=2,17, 95%CI 0,33-14,22, p=0,42, I²=0%) oraz zmniejszonym ryzykiem arytmii (RR=0,64, 95%CI 0,22-1,85, p=0,41, I²=0%), jednak odnotowane wyniki nie były istotne statystycznie. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapią RUX, a BAT w zakresie występowania zatorowości płucnej, zakrzepicy żyły głębokiej, żyły siatkówki, żyły wrotnej i śledziony, także zakrzepowego zapalenia żył. W analizie ogólnej wykazano, że terapia RUX wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, jednak odnotowane ryzyko nie jest istotne statystycznie (RR=1,24, 95%CI 0,57-2,69, p=0,58, I²=20%) (Putra 2021).

8 Wnioski

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że ruksolitynib, w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii, wykazuje skuteczność w:

- kontroli hematokrytu i zmniejszeniu objętości śledziony o $\geq 35\%$;
- całkowitej remisji hematologicznej;
- braku konieczności flebotomii;
- punktach końcowych raportowanych przez pacjentów, w tym $\geq 50\%$ redukcji nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą kwestionariusza MPN-SAF, redukcji nasilenia świądu, poprawie ogólnego odczucia zmiany, jakości życia oraz wydajności pracy i aktywności życiowej;
- zmniejszeniu średniej wartości hematokrytu oraz średniej liczby płytek krwi i leukocytów;
- zmniejszeniu obciążenia allelem V617F genu *JAK2*.

W porównaniu do interferonu, ruksolitynib wykazuje skuteczność w:

- kontroli hematokrytu;
- zmniejszeniu objętości śledziony;
- $\geq 50\%$ redukcji nasilenia objawów klinicznych mierzonych za pomocą kwestionariusza MPN-SAF.

Analiza danych z badań RESPONSE i RESPONSE-2 wykazała, że terapia ruksolitynibem, w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- zgonu;
- neutropenii, świądu i duszności wszystkich stopni ciężkości;
- zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wszystkich stopni ciężkości;
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni ciężkości i stopnia 3 lub 4.

Terapia interferonem związana jest z występowaniem:

- niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ($\geq 20\%$), w tym występującego najczęściej bólu głowy, świądu, astenii i zakażeń;
- hematologicznych zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$), w tym raportowanej najczęściej leukocytozy;
- istotnych zdarzeń niepożądanych o dowolnej częstotliwości występowania - depresji, hiperglikemii, dny moczanowej, zaburzeń serca, łagodnego przerostu gruczołu krokowego i hematurii.

9 Aneks

9.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych RUX w PV

Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.07.2022.

1.	Polycythemia Vera[MeSH Terms]	6 437
2.	polycythemia vera[Text Word]	8 348
3.	polycythaemia vera[Text Word]	1 003
4.	polycythaemia[Text Word]	2 027
5.	erythremia[Text Word]	263
6.	Osler Vaquez disease[Text Word]	2
7.	polycythemia rubra vera[Text Word]	222
8.	polycythaemia rubra vera[Text Word]	149
9.	primary polycythemia[Text Word]	69
10.	primary polycythaemia[Text Word]	48
11.	splénomegalic polycythemia[Text Word]	2
12.	splénomegalic polycythaemia[Text Word]	8
13.	Vaquez Osler disease[Text Word]	13
14.	Vaquez disease[Text Word]	97
15.	Osler Vaquez syndrome[Text Word]	2
16.	acquired primary erythrocytosis[Text Word]	1
17.	primary PV[Text Word]	15
18.	PV rubra[Text Word]	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 681
20.	ruxolitinib[Supplementary Concept]	1 266
21.	ruxolitinib[Text Word]	2 251
22.	Jakavi[Text Word]	9
23.	Jakafi[Text Word]	26
24.	INCB018424[Text Word]	56
25.	INCB-018424[Text Word]	3
26.	INC424[Text Word]	10
27.	INCA24[Text Word]	0
28.	ruxolitinib phosphate[Text Word]	3
29.	INCB018424 phosphate[Text Word]	6
30.	(R)-ruxolitinib[Text Word]	2
31.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2 262
32.	#19 AND #31	359
33.	#32 AND randomizedcontrolledtrial[Filter]	17
34.	#32 AND meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]	3

Tab. 71. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Embase na dzień 06.07.2022.

1.	'polycythemia vera'/exp OR 'polycythemia vera'	14 578
2.	'polycythemia vera':ti,ab,kw	9 149
3.	'polycythaemia vera':ti,ab,kw	1 373
4.	'polycythaemia':ti,ab,kw	2 621
5.	'erythremia':ti,ab,kw	263
6.	'osler vaquez disease':ti,ab,kw	3
7.	'polycythemia rubra vera':ti,ab,kw	283
8.	'polycythaemia rubra vera':ti,ab,kw	180
9.	'primary polycythemia':ti,ab,kw	113
10.	'primary polycythaemia':ti,ab,kw	60
11.	'splenomegalic polycythemia':ti,ab,kw	0
12.	'splenomegalic polycythaemia':ti,ab,kw	0
13.	'vaquez osler disease':ti,ab,kw	11
14.	'vaquez disease':ti,ab,kw	90
15.	'osler vaquez syndrome':ti,ab,kw	0
16.	'acquired primary erythrocytosis':ti,ab,kw	3
17.	'primary pv':ti,ab,kw	30
18.	'pv rubra':ti,ab,kw	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	16 003
20.	'ruxolitinib'/exp	8 759
21.	'ruxolitinib':ti,ab,kw	5 341
22.	'jakavi':ti,ab,kw	26
23.	'jakafi':ti,ab,kw	68
24.	'incb018424':ti,ab,kw	155
25.	'incb-018424':ti,ab,kw	9
26.	'inc424':ti,ab,kw	37
27.	'inca24':ti,ab,kw	0
28.	'ruxolitinib phosphate':ti,ab,kw	7
29.	'incb018424 phosphate':ti,ab,kw	9
30.	'(r)-ruxolitinib':ti,ab,kw	2
31.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	9 046
32.	#19 AND #31	1 575
33.	#19 AND #31 AND [13-12-1900]/sd NOT [07-07-2022]/sd	1 470
34.	#33 AND [randomized controlled trial]/lim	87
35.	#33 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	31

Tab. 72. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej zakrzepowych w bazie Cochrane na dzień 06.07.2022.

1.	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees	118
2.	(polycythemia vera):ti,ab,kw	444
3.	(polycythaemia vera):ti,ab,kw	444
4.	(polycythaemia):ti,ab,kw	718
5.	(erythremia):ti,ab,kw	0

6.	(Osler Vaquez disease):ti,ab,kw	1
7.	(polycythemia rubra vera):ti,ab,kw	2
8.	(polycythaemia rubra vera):ti,ab,kw	2
9.	(primary polycythemia):ti,ab,kw	350
10.	(primary polycythaemia):ti,ab,kw	350
11.	(splenomegalic polycythemia):ti,ab,kw	0
12.	(splenomegalic polycythaemia):ti,ab,kw	0
13.	(Vaquez Osler disease):ti,ab,kw	1
14.	(Vaquez disease):ti,ab,kw	1
15.	(Osler Vaquez syndrome):ti,ab,kw	0
16.	(acquired primary erythrocytosis):ti,ab,kw	3
17.	(primary PV):ti,ab,kw	625
18.	(PV rubra):ti,ab,kw	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 219
20.	MeSH descriptor: [ruxolitinib] explode all trees	0
21.	(ruxolitinib):ti,ab,kw	686
22.	(Jakavi):ti,ab,kw	19
23.	(Jakafi):ti,ab,kw	8
24.	(INCB018424):ti,ab,kw	38
25.	(INCB-018424):ti,ab,kw	1
26.	(INC424):ti,ab,kw	25
27.	(INCA24):ti,ab,kw	0
28.	(ruxolitinib phosphate):ti,ab,kw	29
29.	(INCB018424 phosphate):ti,ab,kw	17
30.	(R ruxolitinib):ti,ab,kw	37
31.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	699
32.	#19 AND #31 with Cochrane Library publication date to Jul 2022	192
34.	#32 in Trials	192
35.	#32 in Cochrane Reviews	0

9.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych IFN w PV

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.07.2022.

1.	Polycythemia Vera[MeSH Terms]	6 437
2.	polycythemia vera[Text Word]	8 348
3.	polycythaemia vera[Text Word]	1 003
4.	polycythaemia[Text Word]	2 027
5.	erythremia[Text Word]	263
6.	Osler Vaquez disease[Text Word]	2
7.	polycythemia rubra vera[Text Word]	222
8.	polycythaemia rubra vera[Text Word]	149
9.	primary polycythemia[Text Word]	69

10.	primary polycythaemia[Text Word]	48
11.	splénomegalic polycythemia[Text Word]	2
12.	splénomegalic polycythaemia[Text Word]	8
13.	Vaquez Osler disease[Text Word]	13
14.	Vaquez disease[Text Word]	97
15.	Osler Vaquez syndrome[Text Word]	2
16.	acquired primary erythrocytosis[Text Word]	1
17.	primary PV[Text Word]	15
18.	PV rubra[Text Word]	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 681
20.	interferon alpha[Supplementary Concept]	29 474
21.	interferon[Text Word]	209 544
22.	IFN[Text Word]	130 974
23.	interferon alpha[Text Word]	39 265
24.	IFN alpha[Text Word]	17 703
25.	IFN α[Text Word]	17 703
26.	interferon alfa[Text Word]	3 269
27.	IFN alfa[Text Word]	359
28.	alpha interferon[Text Word]	6 303
29.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	246 443
30.	#19 AND #29	510
31.	#30 AND randomizedcontrolledtrial[Filter]	14
32.	#30 AND meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]	5

Tab. 74. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Embase na dzień 06.07.2022.

1.	'polycythemia vera'/exp OR 'polycythemia vera'	14 202
2.	'polycythemia vera':ti,ab,kw	8 897
3.	'polycythaemia vera':ti,ab,kw	1 344
4.	'polycythaemia':ti,ab,kw	2 573
5.	'erythremia':ti,ab,kw	263
6.	'osler vaquez disease':ti,ab,kw	3
7.	'polycythemia rubra vera':ti,ab,kw	281
8.	'polycythaemia rubra vera':ti,ab,kw	177
9.	'primary polycythemia':ti,ab,kw	113
10.	'primary polycythaemia':ti,ab,kw	59
11.	'splénomegalic polycythemia':ti,ab,kw	0
12.	'splénomegalic polycythaemia':ti,ab,kw	0
13.	'vaquez osler disease':ti,ab,kw	11
14.	'vaquez disease':ti,ab,kw	90
15.	'osler vaquez syndrome':ti,ab,kw	0
16.	'acquired primary erythrocytosis':ti,ab,kw	2
17.	'primary pv':ti,ab,kw	27
18.	'pv rubra':ti,ab,kw	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	15 601

20.	'interferon alpha':ti,ab,kw	13 291
21.	'interferon':ti,ab,kw	213 670
22.	'ifn':ti,ab,kw	177 164
23.	'ifn alpha':ti,ab,kw	3 240
24.	'ifn α':ti,ab,kw	17 953
25.	'interferon alfa':ti,ab,kw	4 812
26.	'ifn alfa':ti,ab,kw	669
27.	'alpha interferon':ti,ab,kw	3867
28.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	305 700
29.	#19 AND #28	991
30.	#29 AND [randomized controlled trial]/lim	60
31.	#29 AND [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim	23

Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu czerwienicy prawdziwej zakrzepowych w bazie Cochrane na dzień 06.07.2022.

1.	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees	114
2.	(polycythemia vera):ti,ab,kw	428
3.	(polycythaemia vera):ti,ab,kw	428
4.	(polycythaemia):ti,ab,kw	700
5.	(erythremia):ti,ab,kw	0
6.	(Osler Vaquez disease):ti,ab,kw	1
7.	(polycythemia rubra vera):ti,ab,kw	2
8.	(polycythaemia rubra vera):ti,ab,kw	2
9.	(primary polycythemia):ti,ab,kw	340
10.	(primary polycythaemia):ti,ab,kw	340
11.	(splenomegalic polycythemia):ti,ab,kw	0
12.	(splenomegalic polycythaemia):ti,ab,kw	0
13.	(Vaquez Osler disease):ti,ab,kw	1
14.	(Vaquez disease):ti,ab,kw	1
15.	(Osler Vaquez syndrome):ti,ab,kw	0
16.	(acquired primary erythrocytosis):ti,ab,kw	3
17.	(primary PV):ti,ab,kw	570
18.	(PV rubra):ti,ab,kw	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 152
20.	(interferon alpha):ti,ab,kw	6 735
21.	(interferon):ti,ab,kw	16 141
22.	(IFN):ti,ab,kw	8 349
23.	(IFN alpha):ti,ab,kw	3 253
24.	(IFN α):ti,ab,kw	834
25.	(interferon alfa):ti,ab,kw	2 428
26.	(IFN alfa):ti,ab,kw	1 029
27.	(alpha interferon):ti,ab,kw	6 735
28.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	18 570
29.	#19 AND #28	97
30.	#31 in Trials	97

31.	#31 in Cochrane Reviews	0
-----	-------------------------	---

9.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych BAT w PV

Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej dostępnej terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.01.2023.

1.	Polycythemia Vera[MeSH Terms]	6 518
2.	polycythemia vera[Text Word]	8 502
3.	polycythaemia vera[Text Word]	1 024
4.	polycythaemia[Text Word]	2 057
5.	erythremia[Text Word]	263
6.	Osler Vaquez disease[Text Word]	2
7.	polycythemia rubra vera[Text Word]	223
8.	polycythaemia rubra vera[Text Word]	151
9.	primary polycythemia[Text Word]	69
10.	primary polycythaemia[Text Word]	49
11.	splénomegalic polycythemia[Text Word]	2
12.	splénomegalic polycythaemia[Text Word]	8
13.	Vaquez Osler disease[Text Word]	13
14.	Vaquez disease[Text Word]	97
15.	Osler Vaquez syndrome[Text Word]	2
16.	acquired primary erythrocytosis[Text Word]	1
17.	primary PV[Text Word]	17
18.	PV rubra[Text Word]	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	9 859
20.	best available therapy[Text Word]	202
21.	best available treatment[Text Word]	320
22.	pipobroman[Text Word]	117
23.	anagrelide[Text Word]	468
24.	lenalidomide[Text Word]	5 827
25.	pomalidomide[Text Word]	1 076
26.	dacarbazine[Text Word]	9 059
27.	etoposide[Text Word]	27 619
28.	melphalan[Text Word]	11 510
29.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	53 134
30.	#19 AND #29	240
31.	#30 AND randomizedcontrolledtrial[Filter]	21
32.	#30 AND meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]	2

Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej dostępnej terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Embase na dzień 30.01.2023.

1.	'polycythemia vera'/exp OR 'polycythemia vera'	14 578
2.	'polycythemia vera':ti,ab,kw	9 149

3.	'polycythaemia vera':ti,ab,kw	1 373
4.	'polycythaemia':ti,ab,kw	2 621
5.	'erythremia':ti,ab,kw	263
6.	'osler vaquez disease':ti,ab,kw	3
7.	'polycythemia rubra vera':ti,ab,kw	283
8.	'polycythaemia rubra vera':ti,ab,kw	180
9.	'primary polycythemia':ti,ab,kw	113
10.	'primary polycythaemia':ti,ab,kw	60
11.	'splenomegalic polycythemia':ti,ab,kw	0
12.	'splenomegalic polycythaemia':ti,ab,kw	0
13.	'vaquez osler disease':ti,ab,kw	11
14.	'vaquez disease':ti,ab,kw	90
15.	'osler vaquez syndrome':ti,ab,kw	0
16.	'acquired primary erythrocytosis':ti,ab,kw	3
17.	'primary pv':ti,ab,kw	30
18.	'pv rubra':ti,ab,kw	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	16 003
20.	'best available therapy'/exp	540
21.	best available therapy':ti,ab,kw	540
22.	'best available treatment':ti,ab,kw	458
23.	'pipobroman':ti,ab,kw	121
24.	'anagrelide':ti,ab,kw	871
25.	'lenalidomide':ti,ab,kw	15 580
26.	'pomalidomide':ti,ab,kw	3 148
27.	'dacarbazine':ti,ab,kw	4 720
28.	'etoposide':ti,ab,kw	33 300
29.	'melphalan':ti,ab,kw	16 268
30.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	68 326
31.	#19 AND #30	567
32.	#31 AND [randomized controlled trial]/lim	62
33.	#31 AND [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim	12

Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej dostępnej terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej zakrzepowych w bazie Cochrane na dzień 30.01.2023.

1.	MeSH descriptor: [Polycythemia Vera] explode all trees	118
2.	(polycythemia vera):ti,ab,kw	444
3.	(polycythaemia vera):ti,ab,kw	444
4.	(polycythaemia):ti,ab,kw	718
5.	(erythremia):ti,ab,kw	0
6.	(Osler Vaquez disease):ti,ab,kw	1
7.	(polycythemia rubra vera):ti,ab,kw	2
8.	(polycythaemia rubra vera):ti,ab,kw	2
9.	(primary polycythemia):ti,ab,kw	350
10.	(primary polycythaemia):ti,ab,kw	350
11.	(splenomegalic polycythemia):ti,ab,kw	0

12.	(splenomegalic polycythaemia):ti,ab,kw	0
13.	(Vaquez Osler disease):ti,ab,kw	1
14.	(Vaquez disease):ti,ab,kw	1
15.	(Osler Vaquez syndrome):ti,ab,kw	0
16.	(acquired primary erythrocytosis):ti,ab,kw	3
17.	(primary PV):ti,ab,kw	625
18.	(PV rubra):ti,ab,kw	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	1 219
20.	(best available therapy):ti,ab,kw	3 244
21.	(best available treatment):ti,ab,kw	4 046
22.	(pipobroman):ti,ab,kw	22
23.	(anagrelide):ti,ab,kw	72
24.	(lenalidomide):ti,ab,kw	2 478
25.	(pomalidomide):ti,ab,kw	474
26.	(dacarbazine):ti,ab,kw	1 358
27.	(etoposide):ti,ab,kw	4 396
28.	(melphalan):ti,ab,kw	2 202
29.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	14 187
30.	#19 AND #29	138
31.	#30 in Trials	136
32.	#30 in Cochrane Reviews	2

9.4 Skala AMSTAR

9.4.1 Formularz AMSTAR

Tab. 79. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie
<p>1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p>

Pytanie
<p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>
<p>Podsumowanie wyników</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: < 5 przegląd o niskiej jakości; ≥ 5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥ 9 przegląd o wysokiej jakości.</p>

9.4.2 Wyniki oceny włączonych badań wtórnych według skali AMSTAR

Tab. 80 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do niniejszej analizy wg skali AMSTAR.

Kod badania	Domena skali AMSTAR											Suma /max
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Bewersdorf 2021	Tak	Tak	Tak	Nmo	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	5/11
Cingam 2019	Tak	Nmo	Tak	Nmo	Nie*	Nie**	Tak	Nie	Nd	Nie	Nie^	3/11
Gu 2021	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	8/11
Luo 2021	Tak	Tak	Tak	Nmo	Nie*	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie^	7/11
Lussana 2018	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie*	Nie**	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	6/11
Masciulli 2020	Tak	Nmo	Tak	Nmo	Nie*	Nie**	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie^	5/11
pCODR 2016	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nd	Nie	Nie	6/11

* autorzy przedstawili jedynie wykaz badań włączonych;
 ** autorzy przedstawili charakterystykę badań włączonych do przeglądu lecz nie w sposób opisany w formularzu AMSTAR;
 ^ nie przedstawiono źródeł wsparcia dla każdego z badań włączonych do przeglądu;
 Nmo - nie można odpowiedzieć;

9.5 Kryteria Cook'a

Tab. 81 Kryteria Cook'a (Cook 1997)

Kryteria Cook'a	Cingam 2019	Luo 2021	Lussana 2018	Masciulli 2020	pCODR 2016	Gu 2021	Bewersdorf 2021
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5

9.6 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomi- zacja	Ukrycie kodu ran- domizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efek- tów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

9.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych RUX w PV

Kod badania	Referencja
Cingam 2019	Cingam S, Flatow-Trujillo L, Andritsos LA, Arana Yi C. Ruxolitinib In The Treatment Of Polycythemia Vera: An Update On Health-Related Quality Of Life And Patient-Reported Outcomes. <i>J Blood Med.</i> 2019 Nov 14;10:381-390.
Luo 2021	Luo Q, Xiao Z, Peng L. Effects of ruxolitinib on infection in patients with myeloproliferative neoplasm: a meta-analysis. <i>Hematology (United Kingdom).</i> 2021;26(1):663-9.
Lussana 2018	Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. <i>Am J Hematol.</i> 2018 Mar;93(3):339-347.
Masciulli 2020	Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, Ghirardi A, Barbui T. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood Adv.</i> 2020 Jan 28;4(2):380-386.
pCODR 2016	pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Final Clinical Guidance Report - Ruxolitinib (Jakavi) for polycythemia vera [online]. Toronto (CAN): pCODR; 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_fn_cgr.pdf [dostęp: 06.07.2022]

9.8 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych RUX w PV

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Mohamed 2021	Mohamed Y. et al. General characteristics and outcome of renal extramedullary hematopoiesis in patients with myeloproliferative neoplasms - a literature review (2021)	Abstrakt konferencyjny
Neupane 2020	Karun Neupane, Muhammad Salman Faisal, Yazan Samhour, Israr Khan, Asim Tameez Ud Din, Zahoor Ahmed, Muhammad Aadil Rahman, Ali Younas Khan, Hamid Ehsan, Vinayak Aryal, Syed Maaz Abdullah, Abdul Rafae, Faiz Anwer, Salman Fazal; Role of Hypomethylating Agents in Accelerated and Blast Phase of Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: A Systematic Review. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 20-21. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-138847	Abstrakt konferencyjny
Putra 2021	Putra BP, Putra FN. Exploring the cardio-cerebrovascular outcomes and thromboembolic risks among BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms treated with ruxolitinib:	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Systematic review and meta-analysis. <i>Annals of Oncology</i> . 2021;32:5784.	
Samuelson 2016	Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, Scott BL, Crowther M, Garcia D. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . 2016 Sep;27(6):648-52. doi: 10.1097/MBC.0000000000000446. PMID: 26569516.	publikacja nie spełnia cech wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury - wyszukiwanie przeprowadzone w jednej bazie (PubMed)
Zhang 2015	Shijia Zhang, Yucai Wang, Larysa Sanchez, Narjust Duma, Victor Chang; Efficacy and Safety of Single-Agent Ruxolitinib Therapy for Myelofibrosis and Polycythemia Vera: A Meta-Analysis. <i>Blood</i> 2015; 126 (23): 1622. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.1622.1622	Abstrakt konferencyjny

9.9 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych RUX w PV

Kod badania	Referencja
RESPONSE	Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Zhen H, Jones MM, Parasuraman S, Li J, Côté I, Habr D, Vannucchi AM. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. <i>Eur J Haematol</i> . 2016 Aug;97(2):192-200. doi: 10.1111/ejh.12707. Epub 2016 Jan 3. PMID: 26608702.
	Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. <i>The Lancet Haematology</i> . 2020 Mar;7(3):e226-e237. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8
	Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Jan 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002. PMID: 25629741; PMCID: PMC4358820.
	Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjian JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. <i>Haematologica</i> . 2016 Jul;101(7):821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102499; PMCID: PMC5004461.
	Nct. Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01243944 . 2010.
	Euctr IT. Randomized, open label, multicenter phase III study of Efficacy and Safety in POLycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK iNhibitor INC424 tablets verSus bEst available care (The RESPONSE Trial) - ND. Clinical Trials register - Search for eudract_number:2010-020807-57
	European Medicines Agency. Assessment report. Jakavi International non-proprietary name: RUXOLITINIB. 22 January 2015. EMA/139813/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jakavi-h-c-2464-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 06.07.2022]
RESPONSE, RESPONSE-2	Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, Saydam G, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Jones M, Zhen H, Li J, Gadbow B, Perez Ronco J, Khan M, Verstovsek S. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. <i>Ann Hematol</i> . 2018 Apr;97(4):617-627. doi: 10.1007/s00277-017-3225-1. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29396713.

Kod badania	Referencja
RESPONSE-2	Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, Devos T, Sivgin S, Guglielmelli P, Bensasson C, Khan M, Ronco JP, Passamonti F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. <i>Ann Hematol.</i> 2018 Sep;97(9):1591-1600. doi: 10.1007/s00277-018-3365-y. Epub 2018 May 27. PMID: 29804268; PMCID: PMC6097748.
	Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27916398.
	Passamonti F, Palandri F, Saydam G et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. <i>Lancet Haematol.</i> 2022;9(7):e480-e92.
	Nct. Ruxolitinib Efficacy and Safety in Patients With HU Resistant or Intolerant Polycythemia Vera vs Best Available Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02038036 . 2014.
	Euctr DE. Ruxolitinib efficacy and safety in patients with HU resistant or intolerant polycythemia vera vs best available therapy. <i>Clinical Trials register - Search for eudract_number:2013-003583-31</i> 2013.

9.10 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych RUX w PV

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Ailts 2021	Ailts I, Mead-Harvey C, Mead AJ, Fox S, Boucher RH, Yap C, et al. Correlation of quality of life between treatment outcomes in the majic study which compared ruxolitinib to best available therapy in polycythemia vera. <i>Blood.</i> 2021;138(SUPPL 1):3644-.	abstrakt konferencyjny
Ctri RE-SPONSE-2	Ctri. A clinical research study to find out if the drug ruxolitinib (also known as INC424) is safe and has beneficial effects in people who have Polycythemia Vera (PV), a blood disease where your body makes too many red blood cells and sometimes too many white blood cells. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/09/004975 . 2014.	Brak opublikowanych wyników
Euctr RELIEF	Euctr IT. Randomized Polycythemia Vera Symptom Study comparing the effectiveness and patient assessed effects of Ruxolitinib with Hydroxyurea in a Phase 3 trial. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002318-37-IT . 2012.	Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
Euctr RUXO-BEAT Trial	Euctr DE. RUXOLitinib versus BEst Available Therapy in patients with high-risk polycythemia vera or high-risk essential thrombocythemia - The RUXO-BEAT Trial. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002132-25-DE . 2015.	Brak opublikowanych wyników
Griesshammer 2015	Griesshammer M, Passamonti F, Durrant S et al.; Ruxolitinib provides consistent hematocrit control in patients with polycythemia vera (PV) resistant to or intolerant of hydroxyurea. <i>Haematologica.</i> 100 (2015)	abstrakt konferencyjny
Griesshammer 2015a	Griesshammer M, Passamonti F, Durrant S, Kiladjian JJ, Verstovsek S, Jones MM, et al. Ruxolitinib provides consistent hematocrit control in patients with polycythemia vera (PV) resistant to or intolerant of hydroxyurea. <i>Haematologica.</i> 2015;100:262-3.	abstrakt konferencyjny
Guglielmelli 2015	Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, Pancrazzi A, Fanelli T, Pieri L, et al. Mutational profile of patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib in the phase III controlled response study. <i>Blood.</i> 2015;126(23):4087.	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Harrison 2012	Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556. PMID: 22375970.	niewłaściwa populacja - pacjenci z mielofibrozą
Harrison 2015	Harrison CN, Masszi T, Zachee P, Pane F, Vannucchi AM, Verstovsek S, et al. Complete hematologic control with ruxolitinib in patients with polycythemia vera (PV) resistant to or intolerant of hydroxyurea. <i>Haematologica</i> . 2015;100:541-2.	abstrakt konferencyjny
Harrison 2017	Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, Houlton A, Alimam S, Ewing J, Wood M, Chen F, Coppell J, Panoskaltis N, Knapper S, Ali S, Hamblin A, Scherber R, Dueck AC, Cross NCP, Mesa R, McMullin MF. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. <i>Blood</i> . 2017 Oct 26;130(17):1889-1897. doi: 10.1182/blood-2017-05-785790. Epub 2017 Aug 9. PMID: 29074595; PMCID: PMC6410531.	niewłaściwa populacja - pacjenci z nadpłytkowością samoistną
Harrison 2018	Harrison C et al. Ruxolitinib compared with best available therapy for polycythemia vera patients resistant or intolerant to hydroxycarbamide in MAJIC-an investigator-led randomised trial. <i>HemaSphere</i> 2018 2 Supplement 2 (264 - 265)	abstrakt konferencyjny
Harrison 2018	Harrison CN, Griesshammer M, Miller C, Masszi T, Passamonti F, Zachee P, Durrant S, Pane F, Guglielmelli P, Verstovsek S, Jones MM, Hunter DS, Sun W, Li J, Khan M, Habr D, Kiladjian JJ. Comprehensive haematological control with ruxolitinib in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxycarbamide. <i>Br J Haematol</i> . 2018 Jul;182(2):279-284. doi: 10.1111/bjh.14764. Epub 2017 May 17. PMID: 29984424.	list do redakcji
Kiladjian 2015	Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the response trial. <i>Haematologica</i> . 2015;100:161.	abstrakt konferencyjny
Kiladjian 2015a	Kiladjian JJ, Masszi T, Jones MM, Gadbow B, Li J, Habr D, et al. Continued treatment with ruxolitinib provides additional hematocrit control and spleen volume responses in patients with pv treated in the response study. <i>Blood</i> . 2015;126(23):2804.	abstrakt konferencyjny
Kiladjian 2016	Kiladjian J, Guglielmelli P, Griesshammer M et al.; Ruxolitinib treatment following interferon in patients with polycythemia vera: An analysis from the response trial." <i>Haematologica</i> 101 Supplement 1 (2016): 563-64	abstrakt konferencyjny
Kiladjian 2017	Kiladjian J, Verstovsek S, Griesshammer M et al.; Results from the 208-Week (4-Year) Follow-up of RESPONSE Trial, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib (Rux) with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Polycythemia Vera (PV). <i>Blood</i> 2017; 130 (Supplement 1): 322. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.322.322	abstrakt konferencyjny
Kirito 2017	Kirito K, Suzuki K, Miyamura K, Takeuchi M, Handa H, Okamoto S, Gadbow B, Yamauchi K, Amagasaki T, Ito K, Hino M. Ruxolitinib is effective and safe in Japanese patients with hydroxyurea-resistant or hydroxyurea-intolerant polycythemia vera with splenomegaly. <i>Int J Hematol</i> . 2018 Feb;107(2):173-184. doi: 10.1007/s12185-017-2333-y. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28956263.	niewłaściwa populacja - subpopulacja japońska badania RESPONSE
Koschmieder 2019	Koschmieder S, Isfort S, Wolf D et al.; Ruxolitinib Shows Efficacy in Patients with Newly-Diagnosed Polycythemia Vera: Futility Analysis of the Randomized Ruxo-BEAT Clinical Trial of the German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 2944. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-123985	abstrakt - niewłaściwa populacja
Koschmieder 2019	Koschmieder S, Isfort S, Wolf D, Heidel FH, Schafhausen P, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib Shows Efficacy in Patients with Newly-Diagnosed Polycythemia Vera: Futility Analysis of the Randomized Ruxo-BEAT Clinical Trial of the German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms. <i>Blood</i> . 2019;134:2944.	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
McPherson 2017	McPherson S, Harrison C, Mead A et al.; Ruxolitinib Induces Changes in Histone Modification Status in Patients Entered into the Majic Clinical Trial. <i>Blood</i> 2017; 130 (Supplement 1): 5285. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.5285.5285	abstrakt konferencyjny
Mesa 2017	Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, Zachee P, Garg M, Lyons R, Koschmieder S, Rinaldi C, Byrne J, Hasan Y, Passamonti F, Verstovsek S, Hunter D, Jones MM, Zhen H, Habr D, Martino B. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). <i>Br J Haematol.</i> 2017 Jan;176(1):76-85. doi: 10.1111/bjh.14382. Epub 2016 Nov 8. PMID: 27858987; PMCID: PMC5215488.	niewłaściwa populacja - pacjenci leżeni dobrze kontrolowanymi, stałymi dawkami HU
Miller 2015	Miller CB, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Naim AB, Sun W, Gadbar B, et al. The effect of ruxolitinib on white blood cell counts in patients with polycythemia vera: results from the response trial. <i>Blood.</i> 2015;126(23):4070.	abstrakt konferencyjny
NCT00726232	Nct. Study to Determine the Safety and Efficacy of INCB018424 in Patients With Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00726232 . 2008.	badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność różnych schematów dawkowania ruksolitynibu
NCT01632904	Nct. Randomized Switch Study From Hydroxyurea to Ruxolitinib for RELIEF of Polycythemia Vera Symptoms: The Relief Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01632904 . 2012.	Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
NCT04116502	"MITHRIDATE: ruxolitinib Versus Hydroxycarbamide or Interferon as First Line Therapy in High Risk Polycythemia Vera." https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116502?term=mithridate&draw=2&rank=1 (2019)	badanie w fazie rekrutacji
Passamonti 2015	Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib vs best available therapy in patients with polycythemia vera treated in the response study: a subgroup analysis of hydroxyurea- and non-hydroxyurea-treated patients. <i>Haematologica.</i> 2015;100:534.	abstrakt konferencyjny
Passamonti 2015a	Passamonti F, Griesshammer M, Cavo M, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Demographics, baseline characteristics, and disease symptom burden in response-2: a randomized, phase 3 study of ruxolitinib in polycythemia vera patients (PTS) who are resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU). <i>Blood.</i> 2015;126(23):2807.	abstrakt konferencyjny
Passamonti 2016	Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F et al.; "Ruxolitinib proves superior to best available therapy in patients with polycythemia vera (PV) and a nonpalpable spleen: results from the phase IIIB response-2 study." <i>Haematologica</i> 101 (2016)	abstrakt konferencyjny
Passamonti 2020	Passamonti F, Palandri F, Saydam G et al.(2020). Long-Term Effect of Ruxolitinib (RUX) in Inadequately Controlled Polycythemia Vera (PV) without Splenomegaly: 5-Year Results from the Phase 3 Response-2 Study. <i>Blood.</i> 136. 40-41. 10.1182/blood-2020-139281.	abstrakt konferencyjny
Saha 2021	Saha C, Mead-Harvey C, Mead AJ, Boucher RH, Fox S, Ailts I, et al. Exploring Genotype:Phenotype Correlations at Baseline and at One Year for ET and PV Patients in the Majic Study. <i>Blood.</i> 2021;138:1507.	abstrakt konferencyjny
Schilling 2016	Schilling K. Diagnostic and therapeutic pitfalls of the BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) associated thromboembolism. <i>Oncology Research and Treatment.</i> 2016;39:132.	abstrakt konferencyjny
Vannucchi 2014a	Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib proves superior to best available therapy in a prospective, randomized, phase 3 study (response) in patients with polycythemia vera resistant to or intolerant of hydroxyurea. <i>Haematologica.</i> 2014;99:790.	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód od-rzucenia
Vannucchi 2016	Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Griesshammer M, Burn TC, Naim A, et al. Ruxolitinib (RUX) reduces JAK2V617F allele burden (AB) in patients (PTS) with polycythemia vera (PV) enrolled in the response study. <i>Haematologica</i> . 2016;101:163-4.	abstrakt konferencyjny
Vannucchi 2017	Vannucchi AM, Verstovsek S, Guglielmelli P, Griesshammer M, Burn TC, Naim A, Paranagama D, Marker M, Gadbar B, Kiladjian JJ. Ruxolitinib reduces JAK2 p.V617F allele burden in patients with polycythemia vera enrolled in the RESPONSE study. <i>Ann Hematol</i> . 2017 Jul;96(7):1113-1120. doi: 10.1007/s00277-017-2994-x. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28456851; PMCID: PMC5486779.	analiza post hoc
Verstovsek 2011	Verstovsek S, Kiladjian J, Waltzman RJ, Sandor V, Lukawy J, Garrett WM, et al. RESPONSE: a randomized, open label, phase III study of INC424 in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2011;29(15 SUPPL. 1).	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2012	Verstovsek S, Kiladjian JJ, Sandor V, Lukawy J, Li J, He S, et al. RESPONSE: a randomized, open-label, phase III study of ruxolitinib in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2012;30(15 SUPPL. 1).	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2014	Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rosen PJ, Rumi E, Gattoni E, Pieri L, Guglielmelli P, Elena C, He S, Contel N, Mookerjee B, Sandor V, Cazzola M, Kantarjian HM, Barbui T, Vannucchi AM. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. <i>Cancer</i> . 2014 Feb 15;120(4):513-20. doi: 10.1002/cncr.28441. PMID: 24258498; PMCID: PMC4231215.	badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność różnych schematów dawkowania ruksolitynibu
Verstovsek 2014	Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant STS, Passamonti F, et al. Results of a prospective, randomized, open-label phase 3 study of ruxolitinib (RUX) in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU): the RESPONSE trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2014;32(15 SUPPL. 1).	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2015	Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib in polycythemia vera: follow-up from the RESPONSE trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2015a	Verstovsek S, Harrison CN, Kiladjian JJ, Miller C, Naim AB, Paranagama DC, et al. Effect of ruxolitinib on markers of iron deficiency: an analysis of the response trial. <i>Haematologica</i> . 2015;100:264-5.	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2015b	Verstovsek S, Mesa RA, Martino B, Kiladjian JJ, Jones MM, He S, et al. Ruxolitinib safety experience in the polycythemia vera clinical trial program. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2015c	Verstovsek S, Mesa R, Martino B, Kiladjian JJ, Jones MM, He S, et al. Safety of ruxolitinib in patients with polycythemia vera: results from the clinical trial program. <i>Haematologica</i> . 2015;100:263-4.	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2017	Verstovsek S, Harrison CN, Kiladjian JJ, Miller C, Naim AB, Paranagama DC, Habr D, Vannucchi AM. Markers of iron deficiency in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or best available therapy. <i>Leuk Res</i> . 2017 May;56:52-59. doi: 10.1016/j.leukres.2017.01.032. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28193568.	analiza eksploracyjna
Verstovsek 2019	Srdan Verstovsek, Jean-Jacques Kiladjian, Monika Wroclawska, Tuochuan Dong, Alessandro M. Vannucchi; Ruxolitinib for Patients (Pts) with Polycythemia Vera: Responders Vs Non-Responders As Defined in the Response Trial. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 2947. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-128101	abstrakt konferencyjny
Wilkins 2013	Wilkins BS, Radia D, Woodley C, Farhi SE, Keohane C, Harrison CN. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. <i>Haematologica</i> . 2013;98(12):1872-1876. doi:10.3324/haematol.2013.095109	niewłaściwa populacja - pacjenci z mielofibrozą

9.11 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych IFN w PV

Kod badania	Referencja
Bewersdorf 2021	Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS, Rampal RK, Zeidan AM, Stahl M. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera-a systematic review and meta-analysis. <i>Leukemia</i> . 2021 Jun;35(6):1643-1660. doi: 10.1038/s41375-020-01020-4. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32868875; PMCID: PMC7917159.
Gu 2021	Gu W, Yang R, Xiao Z, Zhang L. Clinical outcomes of interferon therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Hematol</i> . 2021 Jun 6. doi: 10.1007/s12185-021-03171-1. Epub ahead of print. PMID: 34091876.

9.12 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych IFN w PV

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Maze 2019	Maze D, Kazi S, Gupta V, Malinowski AK, Fazelzad R, Shah PS, Shehata N. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Netw Open</i> . 2019 Oct 2;2(10):e1912666. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12666. PMID: 31584685; PMCID: PMC6784750.	niewłaściwa populacja - kobiety ciężarne
Quintás-Cardama 2006	Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Giles F, Verstovsek S. Pegylated interferon therapy for patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders. <i>Semin Thromb Hemost</i> . 2006 Jun;32(4 Pt 2):409-16. doi: 10.1055/s-2006-942761. PMID: 16810616.	publikacja przeglądowa
Shahzad 2021	Shahzad M, Ahmed M, Arslan M, Abbas S, Kashif T, Anwar I, et al. Outcomes with Interferon in Polycythemia Vera: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Blood</i> . 2021;138:3659.	Abstrakt konferencyjny
Neupane 2021	Neupane K, Faraz T, Masood A, Aryal V, Bahram S, Khalid L, et al. Management of Myeloproliferative Neoplasms during Pregnancy: A Systematic Review. <i>Blood</i> . 2021;138:4642.	Abstrakt konferencyjny

9.13 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych IFN w PV

Kod badania	Referencja
Kiladjian 2018	Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, Saydam G, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Jones M, Zhen H, Li J, Gadbaw B, Perez Ronco J, Khan M, Verstovsek S. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. <i>Ann Hematol</i> . 2018 Apr;97(4):617-627. doi: 10.1007/s00277-017-3225-1. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29396713.

9.14 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych IFN w PV

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Bahcecioglu 2016	Bahcecioglu AB, Etgul S, Aslan T, Aydin MS, Malkan UY, Okay M, et al. Experience with pegylated interferon alpha-2a in 30 patients diagnosed with hematologic neoplasms. Blood Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016 United states Conference start: 20161203 Conference end: 20161206. 2016;128(22) (no pagination).	abstrakt
Barbui 2021	Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2021 Mar;8(3):e175-e184. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30373-2	niewłaściwa populacja - pacjenci z niskim ryzykiem zakrzepowym; nieprawidłowy komparator - flebotomia
Buxhofer-Ausch 2017	Buxhofer-Ausch V, Grohmann-Izay B, Thaler J, Schloegl E et al.; Successful long-term maintenance of PV patients with a monthly schedule of ropeginterferon ALFA-2B-an update from the pegivera study. <u>Hematologica</u> .Conference: 22th.congress.of the european hematology association.Spain. 102 (2017): 284	abstrakt - badanie jednoramienne
Crisà 2017	Crisà, E., Cerrano, M., Beggiato, E. et al. Can pegylated interferon improve the outcome of polycythemia vera patients?. <i>J Hematol Oncol</i> 10, 15 (2017). https://doi.org/10.1186/s13045-017-0395-1	nieprawidłowy komparator - hydroksymocznik
EUCTR2010-019500-23-IT	Euctr IT. Therapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Patients with Polycythemia Vera or Essential Thrombocythemia who are Either Hydroxyurea Resistant or Intolerant Or have had Abdominal Vein Thrombosis. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019500-23-IT . 2012.	abstrakt
EUCTR2012-005259-18-AT	EUCTR2012-005259-18-AT. "A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera." http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012.005259.18.AT . (2013)	nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
EUCTR2015-004717-25-IT	EUCTR2015-004717-25-IT. "Evaluation of the effects of pegylated-proline-Interferon-alpha-2b (AOP2014) added to the best available therapy based on phlebotomies in low-risk patients with Polycythemia Vera (PV), who are younger than 60 and who have never experienced thrombosis." http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015.004717.25.IT . (2017)	niewłaściwa populacja - pacjenci z niskim ryzykiem zakrzepowym
Gerds 2019	Aaron T. Gerds, Roger M. Lyons, Philomena Colucci, Patricia Kalafut, Dilan Paranagama, Srdan Verstovsek; Disease and Clinical Characteristics of Patients with Myelofibrosis Enrolled in the MOST Study. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 4190. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-122441	abstrakt konferencyjny - niewłaściwa populacja (pacjenci z mielofibrozą)
Gisslinger 2016	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Skotnicki A, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients. <i>Blood</i> . 2016;128(22).	Abstrakt - Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
Gisslinger 2017	Gisslinger H et al. Ropeginterferon Alfa-2b Induces High Rates of Clinical, Hematological and Molecular Responses in Polycythemia Vera: Two-Year Results from the First Prospective Randomized Controlled Trial. <i>Blood</i> 2017; 130 (Supplement 1): 320. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.320.320	abstrakt
Gisslinger 2017	Gisslinger H et al. Final results from PEN-PV study, a single-arm phase 3 trial assessing the ease of self-administrating ropeginterferon ALFA-	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	2B using a pre-filled PEN in polycythemia vera patients. Haematologica. Conference: 22th congress of the european hematology association	
Gisslinger 2020	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al.; Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e196-e208. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30236-4. Epub 2020 Jan 31. Erratum in: Lancet Haematol. 2020 Feb 25;: PMID: 32014125.	niewłaściwa populacja - pacjenci leczeni hydroksymocznikiem, u których nie występowała oporność lub nietolerancja na terapię wg kryteriów ELN
Gisslinger 2021	Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Polycythemia Vera Patients Respond Better to Ropeginterferon Alfa-2b Than HU/BAT Irrespective of Pre-treatment or Mutational Status; Results from 5 Years' Treatment in a Randomized, Controlled Setting in the PROUD-PV/Continuation-PV Trials. Blood. 2021;138:3660.	abstrakt
Huang 2014	Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, Li BS, Chen RL. Interferon α -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. Leuk Res. 2014 Oct;38(10):1177-83. doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.019. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25069759.	nieprawidłowy komparator - hydroksymocznik
Kiladjian 2017	Kiladjian JJ, Cassinat B, Soret-Dulphy J, Verger E, Roy L, Rey J, et al. Molecular response to hydroxyurea and ropeginterferon alfa-2B in the proud-PV randomized phase 3 trial. Haematologica. 2017;102:321.	Abstrakt - Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
Kiladjian 2021	Kiladjian JJ et al. Towards a potential operational cure in patients with polycythaemia vera ? Results from five years' ropeginterferon alfa-2b therapy in a randomized setting. HemaSphere 2021 5 :SUPPL 2 (512 - 513)	abstrakt konferencyjny
Knudsen 2018	Knudsen TA, Lund Hansen D, Ocias LF, Weiss Bjerrum O, Brabrand M, El Fassi D et al. Interim analysis of the Daliah trial - a randomized controlled phase iii clinical trial Comparing recombinant interferon alpha-2 vs. Hydroxyurea in MPN patients. HemaSphere. 2018 Jun 15;2(S1):18-19. S131. https://doi.org/10.1097/HS9.000000000000060	abstrakt - nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
Knudsen 2019	Knudsen TA, Skov V, Werner L, Duke W, Gibson CJ, Nag A, et al. Genomic profiling of a phase iii clinical trial of interferon versus hydroxyurea in MPN patients reveals mutation-specific and treatment-specific patterns of response. Blood. 2019;134.	Abstrakt - Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
Kralovics 2020	Kralovics R, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D et al.; Ropeginterferon alpha-2b is efficacious and reduces variant TET2 allele burden in patients with polycythaemia vera and TET2 mutation: genetic analysis of phase III proud-PV/continuation-PV studies. HemaSphere, 2020, 4, 500-501 added to CENTRAL: 31 August 2020 2020 Issue 08 https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000404	abstrakt
Kremyanskaya 2020	Marina Kremyanskaya, Yelena Ginzburg, Andrew T. Kuykendall, Abdulraheem Yacoub, Jay Yang, Suneel K Gupta, Frank Valone, Sarita Khanna, Srdan Verstovsek, Ronald Hoffman; <i>PTG-300 Eliminates the Need for Therapeutic Phlebotomy in Both Low and High-Risk Polycythemia Vera Patients</i> . Blood 2020; 136 (Supplement 1): 33-35. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-137285	nieodpowiednia interwencja - PTG-300
Ludwig 1985	Ludwig H, Cortelezzi A, Van Camp BG, Polli E, Scheithauer W, Kuzmits R, Linkesch W, Gisslinger H, Sinzinger H, Fritz E, et al. Treatment with recombinant interferon-alpha-2C: multiple myeloma and thrombocythaemia in myeloproliferative diseases. Oncology. 1985;42 Suppl 1:19-25. doi: 10.1159/000226080. PMID: 4080297.	Niewłaściwa populacja
Masarova 2016	Masarova L, Yin CC, Cortes JE, Konopleva M, Borthakur G, Newberry KJ, Kantarjian HM, Bueso-Ramos CE, Verstovsek S. Histomorphological responses after therapy with pegylated interferon α -2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). Exp	badanie jednoramienne

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Hematol Oncol. 2017 Nov 9;6:30. doi: 10.1186/s40164-017-0090-5. PMID: 29152412; PMID: PMC5679503.	
Masarova 2017	Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, Estrov Z, Kantarjian H, Verstovsek S. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2017 Apr;4(4):e165-e175. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30030-3. Epub 2017 Mar 11. Erratum in: <i>Lancet Haematol.</i> 2017 Jun;4(6):e257. PMID: 28291640; PMID: PMC5421384.	analiza post-hoc
Mascarenhas 2016	Mascarenhas, J. et al. "Interim Analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a Vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia." <i>Blood</i> 128 (2016): 479-479. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.479.479	abstrakt - nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
Mascarenhas 2022	Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenson D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon- α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. <i>Blood.</i> 2022;139(19):2931-41.	Abstrakt - Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
Mazza 2020	Mazza GL et al. Symptom Burden and Quality of Life in High-Risk Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera Patients Receiving Hydroxyurea or Pegylated Interferon Alfa -2a:Results of Myeloproliferative Neoplasms Research Consortium (MPN-RC) 111 and 112 Trials. <i>Blood</i> 2020 136 Supplement 1 (19 - 21)	abstrakt
Mazza 2022	Mazza GL, Mead-Harvey C, Mascarenhas J, Yacoub A, Kosiorek HE, Hoffman R, et al. Symptom burden and quality of life in patients with high-risk essential thrombocythaemia and polycythaemia vera receiving hydroxyurea or pegylated interferon alfa-2a: a post-hoc analysis of the MPN-RC 111 and 112 trials. <i>Lancet Haematol.</i> 2022;9(1):e38-e48.	Analiza post-hoc
Mesa 2016	Mesa R et al.; Impact on MPN Symptoms and Quality of Life of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a Vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: Interim Analysis Results of Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial. <i>Blood</i> 2016; 128 (22): 4271. doi: https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4271.4271	abstrakt - nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
NCT01259856	NCT01259856. "Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET)." https://clinicaltrials.gov/show/NCT01259856 . (2010)	nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
NCT01387763	Nct. A Study of Low Dose Interferon Alpha Versus Hydroxyurea in Treatment of Chronic Myeloid Neoplasms. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387763 . 2011.	Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
NCT01949805	Nct. Pegylated Interferon Alpha-2b Versus Hydroxyurea in Polycythemia Vera. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01949805 . 2013.	Niewłaściwy komparator - hydroksymocznik
NCT04116502	"MITHRIDATE: ruxolitinib Versus Hydroxycarbamide or Interferon as First Line Therapy in High Risk Polycythemia Vera." https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04116502?term=mithridate&draw=2&rank=1 (2019)	badanie w fazie rekrutacji
Patel 2019	Patel D, Alma Knudsen T, Lund Hansen D et al.; Impact of smoking on JAK2V617F allele burden among patients with myeloproliferative neoplasms treated with pegylated interferon alpha-2 or hydroxyurea in the daliah trial. <i>Hemasphere</i> , 2019, 3, 990-99	abstrakt - analiza post-hoc
Roy 2018	L Roy, B Cassinat, J Soret-Dulphy, E Verger, J Rey, N Maslah, B Grohmann-Izay, C Klade, H Gisslinger, JJ Kiladjian. Differential targeted impact of hydroxyurea and ropeginterferon alfa-2b on tumor clones in Polycythemia Vera. <i>Fundamental & clinical pharmacology</i> 32 (2018): 57	abstrakt - nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
Roy 2018	Roy, L. Ropenginterferon Alfa-2b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera: Two-year results	abstrakt - nieprawidłowy

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	from the first prospective randomized controlled trial. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> 32 Supplement 1 (2018): 50	komparator (hydroksymocznik)
Sacchi 1994	Sacchi S, Leoni P, Liberati M, Riccardi A, Tabilio A, Tartoni P, Messori C, Vecchi A, Bensi L, Rupoli S, et al. A prospective comparison between treatment with phlebotomy alone and with interferon-alpha in patients with polycythemia vera. <i>Ann Hematol.</i> 1994 May;68(5):247-50. doi: 10.1007/BF01737425. PMID: 8018766.	nieprawidłowy komparator (flebotomia)
Skov 2019	Vibe Skov, Marc JB Dam, Rasmus K Pedersen, Morten Andersen, Trine Alma Knudsen, Zamra Sajid, Lasse Kjær, Christina Ellervik, Hans Hasselbalch, Johnny T Ottesen; Superiority of IFN Versus HU Using a Novel Biomarker-Based Tool for Assessment of Disease Burden in MPNs. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 2972. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-126819	abstrakt - nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik)
Soret-Dulphy 2021	Soret-Dulphy, J. Thromboembolic risk reduction and high rate of complete molecular response with long-term use of ropeginterferon alpha-2b in polycythemia vera (PV): Results from a randomized controlled study. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> 35.SUPPL 1 (2021): 49-50	nieprawidłowy komparator - hydroksymocznik
Yacoub 2019	Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al.; Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. <i>Blood</i> 2019; 134 (18): 1498-1509. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2019000428	badanie jedno-ramienne
Yacoub 2019a	Yacoub A, Mascarenhas J, Mesa R et al.; Final Results of Prospective Treatment with Pegylated Interferon Alfa-2a for Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia in First and Second-Line Settings. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 2943. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-124865	abstrakt - dotyczy pacjentów leczonych TNF
Zeinah 2019	Ghaith Abu Zeinah, Spencer Krichevsky, Diana Jaber, Niamh Savage, Claudia Sosner, Gabriela Hoberman, Ellen K. Ritchie, Andrew I. Schafer, Joseph Scandura, Richard T. Silver; Interferon in Polycythemia Vera (PV) Yields Improved Myelofibrosis-Free and Overall Survival. <i>Blood</i> 2019; 134 (Supplement_1): 2942. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2019-130265	abstrakt - nieprawidłowy komparator (hydroksymocznik, flebotomia)

9.15 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych BAT w PV

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Masciulli 2020	Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, Ghirardi A, Barbui T. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. <i>Blood Adv.</i> 2020 Jan 28;4(2):380-386.	Niewłaściwa interwencja - ruksolitynib.
Putra 2021	Putra BP, Putra FN. Exploring the cardio-cerebrovascular outcomes and thromboembolic risks among BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms treated with ruxolitinib: Systematic review and meta-analysis. <i>Annals of Oncology.</i> 2021;32:5784.	Abstrakt konferencyjny

9.16 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych BAT w PV

Kod badania	Referencja
RESPONSE	Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Zhen H, Jones MM, Parasuraman S, Li J, Côté I, Habr D, Vannucchi AM. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. <i>Eur J Haematol.</i> 2016 Aug;97(2):192-200. doi: 10.1111/ejh.12707. Epub 2016 Jan 3. PMID: 26608702.
	Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. <i>The Lancet Haematology.</i> 2020 Mar;7(3):e226-e237. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8
	Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002. PMID: 25629741; PMCID: PMC4358820.
	Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjian JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. <i>Haematologica.</i> 2016 Jul;101(7):821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102499; PMCID: PMC5004461.
	Nct. Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01243944 . 2010.
	Euctr IT. Randomized, open label, multicenter phase III study of Efficacy and Safety in POLycythemia vera subjects who are resistant to or intolerant of hydroxyurea: JAK iNhibitor INC424 tablets verSus bEst available care (The RESPONSE Trial) - ND. Clinical Trials register - Search for eudract_number:2010-020807-57
	European Medicines Agency. Assessment report. Jakavi International non-proprietary name: RUXOLITINIB. 22 January 2015. EMA/139813/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jakavi-h-c-2464-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 06.07.2022]
RESPONSE-2	Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, Devos T, Sivgin S, Guglielmelli P, Bensasson C, Khan M, Ronco JP, Passamonti F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. <i>Ann Hematol.</i> 2018 Sep;97(9):1591-1600. doi: 10.1007/s00277-018-3365-y. Epub 2018 May 27. PMID: 29804268; PMCID: PMC6097748.
	Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27916398.
	Passamonti F, Palandri F, Saydam G et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomised, phase 3b study. <i>Lancet Haematol.</i> 2022;9(7):e480-e92.
	Nct. Ruxolitinib Efficacy and Safety in Patients With HU Resistant or Intolerant Polycythemia Vera vs Best Available Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02038036 . 2014.

Kod badania	Referencja
	Euctr DE. Ruxolitinib efficacy and safety in patients with HU resistant or intolerant polycythemia vera vs best available therapy. Clinical Trials register - Search for eudract_number:2013-003583-31 2013.

9.17 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych BAT w PV

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Gupta 2015	Gupta V, Baer MR, Oh ST, Miller CB, Jun S, Lee P, et al. Phase III randomized, open-label, active-controlled study of momelotinib versus best available therapy in ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	Abstrakt
Harrison 2011	Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, et al. A randomized study of JAK inhibitor ruxolitinib (INC424) vs best available therapy in primary myelofibrosis (MF), post-polycythemia vera-MF or post-essential thrombocythemia MF. <i>Haematologica</i> . 2011;96:427.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2012	Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. <i>New England journal of medicine</i> . 2012;366(9):787-98.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2013	Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovska V. Results of a randomized study of the JAK Inhibitor INC424 (Ruxolitinib) compared with best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF).	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2015	Harrison C, Szoke A, Suvorov A, Egyed M, Prasad R, Mayer J, et al. Persist-1: a phase III study of pacritinib (PAC) vs best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia VERA MF (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia MF (PET-MF). <i>Haematologica</i> . 2015;100:103.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2015a	Harrison CN, Kiladjan JJ, Heide F, Vannucchi AM, Passamonti F, Hayat A, et al. Efficacy, safety, and confirmation of the recommended phase 2 starting dose of the combination of ruxolitinib (RUX) and panobinostat (PAN) in patients (pts) with myelofibrosis (MF). <i>Blood</i> . 2015;126(23):4060.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2015b	Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Kathrin Al-Ali H, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term efficacy and safety in comfort-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for the treatment of myelofibrosis: 5-year final study results. <i>Blood</i> . 2015;126(23):59.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2016	Harrison C, Mead A, Panchal A, Fox S, Yap C, Houlton A, et al. Ruxolitinib compared with best available therapy for essential thrombocythemia patients resistant or intolerant to hydroxycarbamide in MAJIC-an investigator lead randomized trial. <i>Haematologica</i> . 2016;101:97-.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2017	Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. <i>Blood</i> . 2017;130(17):1889-97.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Harrison 2017a	Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Phase 3 randomized trial of	Niewłaściwa jednostka chorobowa

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	momelotinib (MMB) versus best available therapy (BAT) in patients with myelofibrosis (MF) previously treated with ruxolitinib (RUX). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017;35(15).	
Kiladjian 2006	Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. <i>Seminars in thrombosis and hemostasis</i> . 2006;32(4 Pt 2):417-21.	Niewłaściwa interwencja
Kiladjian 2011	Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2011;29(29):3907-13.	Niewłaściwa interwencja
McMullin 2012	McMullin MF, Harrison CN, Niederwieser D, Demuynck H, Jakel N, Sirulnik A, et al. The use of erythropoietic-stimulating agents (ESAs) with ruxolitinib in patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF), and post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). <i>Blood</i> . 2012;120(21).	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Mesa 2015	Mesa R, Vannucchi A, Mead A, Wang L, Yang Y, Harrison C. Patient-reported outcomes (PROs) in persist-1: a randomized, multi-country phase iii trial of the JAK2 inhibitor pacritinib (PAC) vs. Best available therapy (BAT) in myelofibrosis (MF). <i>Haematologica</i> . 2015;100:336-7.	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Rondelli 2014	Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. <i>Blood</i> . 2014;124(7):1183-91.	Niewłaściwa interwencja
Vannucchi 2016	Vannucchi AM, Mead A, Egyed M, Szoke A, Suvorov A, Perkins A, et al. Relationship of JAK2V617F allelic burden (AB) to demographics, disease characteristics, and response to therapy in persist-1, a randomized phase III study of pacritinib (PAC) versus best available therapy (BAT) in patients (pts) with primary and secondary myelofibrosis (MF). <i>Blood</i> . 2016;128(22).	Niewłaściwa jednostka chorobowa
Verstovsek 2017	Verstovsek S, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, et al. Phase 3 randomized trial of momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: results of the simplify-2 study. <i>Haematologica</i> . 2017;102:320-1.	Niewłaściwa jednostka chorobowa

9.18 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

Ryc. 83 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.



EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4
During the past week:				
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

Ryc. 84 Kwestionariusz MPN-SAF.

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form

Total Symptom Score (MPN-SAF TSS; MPN-10)¹

(Recommended in the NCCN Guidelines® for the assessment of symptom burden at baseline and monitoring symptom status during the course of treatment)²

Symptom	1 to 10 (0 if absent) ranking 1 is most favorable and 10 least favorable
Please rate your fatigue (weariness, tiredness) by circling the one number that best describes your WORST level of fatigue during the past 24 hours*	(No Fatigue) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Circle the one number that describes, during the past week, how much difficulty you have had with each of the following symptoms	
Filling up quickly when you eat (early satiety)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Abdominal discomfort	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Inactivity	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Problems with concentration – compared to prior to my MPD	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Night sweats	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Itching (pruritus)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Bone pain (diffuse not joint pain or arthritis)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)
Fever (>100°F)	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Daily)
Unintentional weight loss last 6 months	(Absent) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Worst Imaginable)

For healthcare professional use only: Calculate patient symptom score _____

MPD, myeloproliferative disorder

* Question used with permission from the MD Anderson Cancer Center Brief Fatigue Inventory®.

Your name/initials:	
Date of assessment:	

Ryc. 85 Kwestionariusz PGIC.

Patients' Global Impression of Change (PGIC) scale.

Name: _____ Date: _____ DOB: _____

Chief Complaint: _____

Since beginning treatment at this clinic, how would you describe the change (if any) in ACTIVITY LIMITATIONS, SYMPTOMS, EMOTIONS and OVERALL QUALITY OF LIFE, related to your painful condition? (tick ONE box).

- | | | |
|--|--------------------------|---|
| No change (or condition has got worse) | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Almost the same, hardly any change at all | <input type="checkbox"/> | 2 |
| A little better, but no noticeable change | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Somewhat better, but the change has not made any real difference | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Moderately better, and a slight but noticeable change | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference | <input type="checkbox"/> | 6 |
| A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference | <input type="checkbox"/> | 7 |

In a similar way, please circle the number below, that matches your degree of change since beginning care at this clinic:

Much Better	No Change										Much Worse
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Patient's signature: _____ Date: _____

Reference: Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther* 2004;27:26-35.

https://chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf

Ryc. 86 Kwestionariusz WPAI.

**Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:
General Health V2.0 (WPAI:GH)**

The following questions ask about the effect of your health problems on your ability to work and perform regular activities. By health problems we mean any physical or emotional problem or symptom. *Please fill in the blanks or circle a number, as indicated.*

1. Are you currently employed (working for pay)? ____ NO ____ YES
If NO, check "NO" and skip to question 6.

The next questions are about the **past seven days**, not including today.

2. During the past seven days, how many hours did you miss from work because of your health problems? *Include hours you missed on sick days, times you went in late, left early, etc., because of your health problems. Do not include time you missed to participate in this study.*

____ HOURS

3. During the past seven days, how many hours did you miss from work because of any other reason, such as vacation, holidays, time off to participate in this study?

____ HOURS

4. During the past seven days, how many hours did you actually work?

____ HOURS *(If "0", skip to question 6.)*

5. During the past seven days, how much did your health problems affect your productivity while you were working?

Think about days you were limited in the amount or kind of work you could do, days you accomplished less than you would like, or days you could not do your work as carefully as usual. If health problems affected your work only a little, choose a low number. Choose a high number if health problems affected your work a great deal.

Consider only how much health problems affected productivity while you were working.

Health problems had no effect on my work	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Health problems completely prevented me from working
--	--	--

CIRCLE A NUMBER

6. During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job?

By regular activities, we mean the usual activities you do, such as work around the house, shopping, childcare, exercising, studying, etc. Think about times you were limited in the amount or kind of activities you could do and times you accomplished less than you would like. If health problems affected your activities only a little, choose a low number. Choose a high number if health problems affected your activities a great deal.

Consider only how much health problems affected your ability to do your regular daily activities, other than work at a job.

Health problems had no effect on my daily activities	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Health problems completely prevented me from doing my daily activities
--	--	--

CIRCLE A NUMBER

https://oml.eular.org/sysModules/obxOML/docs/id_98/WPAI-GH_English_US_V2.pdf

Ryc. 87 Kwestionariusz EQ-5D-5L.

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY.

MOBILITY

- I have no problems in walking about
- I have slight problems in walking about
- I have moderate problems in walking about
- I have severe problems in walking about
- I am unable to walk about

SELF-CARE

- I have no problems washing or dressing myself
- I have slight problems washing or dressing myself
- I have moderate problems washing or dressing myself
- I have severe problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems doing my usual activities
- I have slight problems doing my usual activities
- I have moderate problems doing my usual activities
- I have severe problems doing my usual activities
- I am unable to do my usual activities

PAIN / DISCOMFORT

- I have no pain or discomfort
- I have slight pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have severe pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

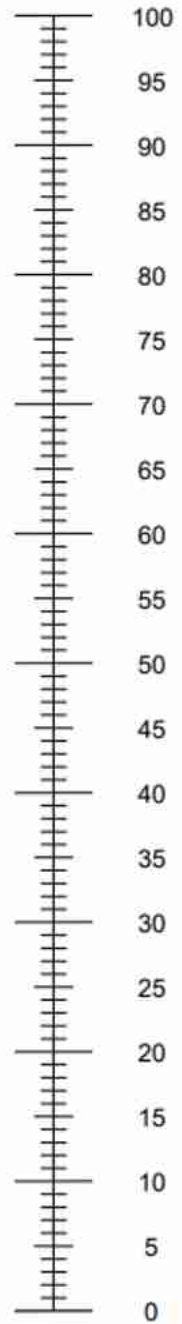
ANXIETY / DEPRESSION

- I am not anxious or depressed
- I am slightly anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am severely anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
0 means the worst health you can imagine.
- Please mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY =

The best health
you can imagine



The worst health
you can imagine

<https://euroqol.org/eq-5d-instruments/sample-demo/>

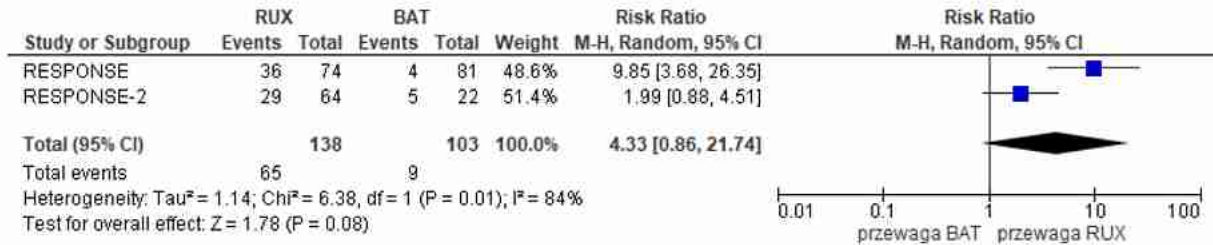
Tab. 83 Kwestionariusz PSIS.

Pytanie	Możliwa odpowiedź
Jak silne było swędzenie związane z PV w ciągu ostatnich 7 dni?	Pacjenci odpowiadali na każde pytanie w skali od 0 (wcale) do 10 (najgorsze, co można sobie wyobrazić).
Jak bardzo dokuczało ci swędzenie związane z PV w ciągu ostatnich 7 dni?	
W jakim stopniu świąd związany z PV przeszkadzał w codziennym życiu w ciągu ostatnich 7 dni?	
Jak bardzo dokuczało ci swędzenie związane z PV w ciągu ostatnich 24 godzin?	
W jakim stopniu świąd związany z PV przeszkadzał w codziennym życiu w ciągu ostatnich 7 dni?	
Zmiana świądu związanego z PV od momentu rozpoczęcia leczenia.	

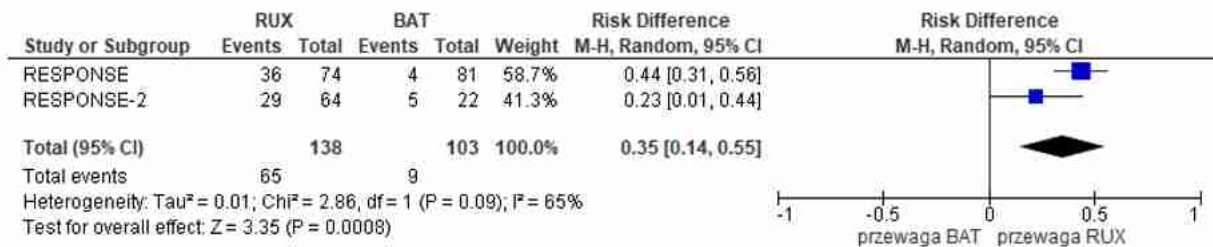
Opracowanie na podstawie publikacji Vannucchi 2015 oraz Passamonti 2017.

9.19 Wyniki metaanaliz

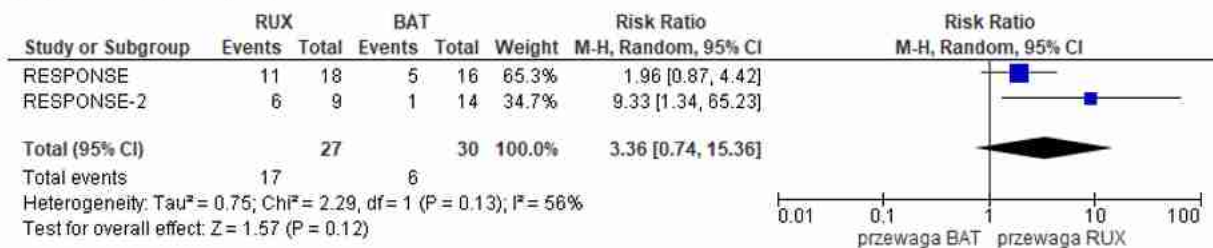
Ryc. 88 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



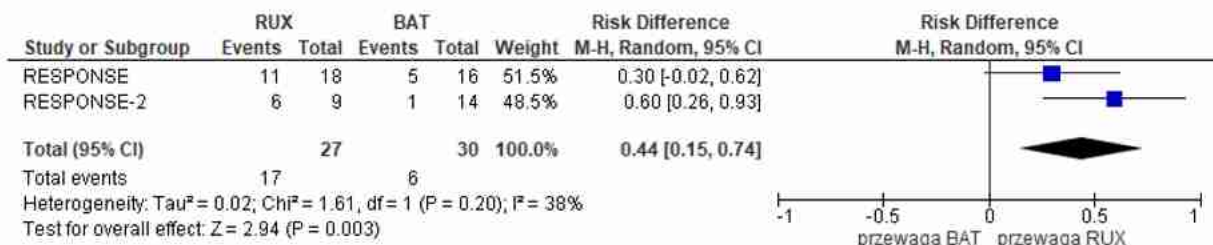
Ryc. 89 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



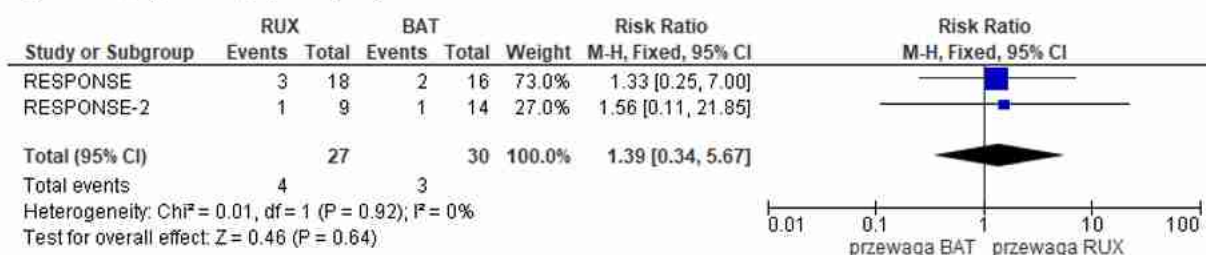
Ryc. 90 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



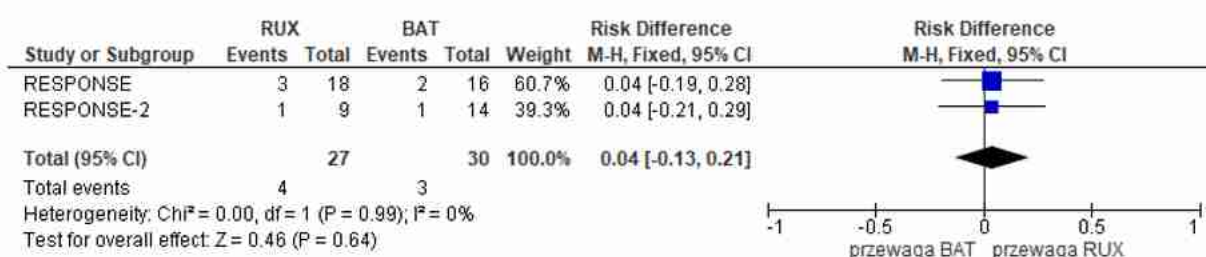
Ryc. 91 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



Ryc. 92 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).



Ryc. 93 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).



9.20 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 06.07.2022 (ruksolitynib), 06.07.2022 (interferon), 30.01.2023 (BAT)
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2, 3.6.1
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	

Wymaganie	Rozdział/Tabela
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, Aneks 9.9 i 9.13
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 9.1, 9.2, 9.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 5
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych ruksolitynibu włączonych do opracowania (PRISMA).....	36
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora (interferon) włączonych do opracowania (PRISMA).....	37
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych komparatora (najlepsza dostępna terapia) włączonych do opracowania (PRISMA).	38
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	59
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	60
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	61
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	61
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: 0 flebotomii. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	63
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: 0 flebotomii. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	63
Ryc. 10 Mediana zmiany w MPN-SAF TSS (wszystkie domeny) w badaniu RESPONSE-2 obserwowana od rozpoczęcia leczenia do 28 tygodnia (Passamonti 2017).	65
Ryc. 11 Mediana zmiany w kwestionariuszu MPN-SAF (poszczególne domeny) w badaniu RESPONSE obserwowana w 32. tygodniu leczenia (Vannucchi 2015).	65
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: bardzo duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	69
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: bardzo duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	69
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	69
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: duża poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	69
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalna poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	70
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalna poprawa w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	70
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: brak zmiany w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	70
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: brak zmiany w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	70

Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalne pogorszenie w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	71
Ryc. 21 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: minimalne pogorszenie w kwestionariuszu PGIC. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	71
Ryc. 22 Średnia zmiana w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w badaniu RESPONSE, obserwowana w 32. tygodniu leczenia (Vannucchi 2015_supp).	72
Ryc. 23 Średnia zmiana w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w badaniu RESPONSE, obserwowana wraz z upływem czasu leczenia (Vannucchi 2015_supp).....	73
Ryc. 24 Średnia zmiana w kwestionariuszu EQ-5D-5L w badaniu RESPONSE-2, obserwowana w zależności od upływu czasu leczenia - wizualna skala analogowa (Passamonti 2017_supp).	74
Ryc. 25 Średnia zmiana w kwestionariuszu WPAI w badaniu RESPONSE-2, obserwowana w 16 tygodniu leczenia (Passamonti 2017).	75
Ryc. 26 Czas trwania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem określony w badaniu RESPONSE: złożony punkt końcowy (Vannucchi 2015).	76
Ryc. 27 Czas trwania kontroli hematokrytu u pacjentów leczonych ruksolitynibem określony w badaniu RESPONSE (Vannucchi 2015_supp).	77
Ryc. 28 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ u pacjentów leczonych ruksolitynibem określony w badaniu RESPONSE (Vannucchi 2015_supp).....	77
Ryc. 29 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana średniej wartości hematokrytu (Passamonti 2017_supp).....	78
Ryc. 30 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana średniej liczby płytek krwi (Passamonti 2017_supp).	79
Ryc. 31 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE: zmiana średniej liczby leukocytów (Vannucchi 2015_supp).	80
Ryc. 32 Skuteczność ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana średniej liczby leukocytów (Passamonti 2017_supp).....	80
Ryc. 33 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	82
Ryc. 34 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	83
Ryc. 35 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	83
Ryc. 36 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	83
Ryc. 37 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	83
Ryc. 38 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z interferonem: $\geq 50\%$ redukcja TSS w MPN-SAF. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	84
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	88

Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	88
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia stopnia 3. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	88
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: anemia stopnia 3. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	88
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	89
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	89
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 3. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	89
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 3. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	89
Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 4. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	90
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: małopłytkowość stopnia 4. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	90
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	90
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	90
Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia stopnia 3. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	91
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: neutropenia stopnia 3. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	91
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	98
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	98
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: biegunka wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	98
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: biegunka wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	98
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmęczenie wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	99
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmęczenie wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	99
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: świąd wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	99
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: świąd wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	99
Ryc. 61 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zawroty głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	100

Ryc. 62 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zawroty głowy wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).....	100
Ryc. 63 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból brzucha wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	100
Ryc. 64 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: ból brzucha wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	100
Ryc. 65 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: astenia wszystkich stopni. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	101
Ryc. 66 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: astenia wszystkich stopni. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	101
Ryc. 67 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Miara wyników: ryzyko względne (RR).	103
Ryc. 68 Metaanaliza bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: wszystkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Miara wyników: ryzyko bezwzględne (RD).....	103
Ryc. 69 Czas trwania pierwotnej odpowiedzi na leczenie (kontrola Ht i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$) wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020).	110
Ryc. 70 Średnia procentowa zmiana objętości śledziony względem wartości wyjściowej podczas badania RESPONSE w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej po 80 tygodniach (Verstovsek 2016).	111
Ryc. 71 Czas trwania całkowitej remisji hematologicznej wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020).....	113
Ryc. 72 Mediana zmiany w kwestionariuszu MPN-SAF (poszczególne domeny) w badaniu RESPONSE obserwowana w 80 tygodniu leczenia (Griesshammer 2018).	115
Ryc. 73 Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją w porównaniu do poziomu wyjściowego w kwestionariuszu MPN-SAF TSS (Passamonti 2022).	115
Ryc. 74 Średnia zmiana w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 osiągnięta przez pacjentów po 256 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020_supp).....	118
Ryc. 75 Średnia zmiana w kwestionariuszu WPAI w badaniu RESPONSE-2, obserwowana w 52 tygodniu leczenia (Griesshammer 2018_supp).	118
Ryc. 76 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu RESPONSE: ruksolitynib vs najlepsza dostępna terapia (Kiladjian 2020).	120
Ryc. 77 Czas trwania odpowiedzi kliniczno-hematologicznej wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020).....	120
Ryc. 78 Średnia procentowa zmiana obciążenia allelem V617F genu <i>JAK2</i> u pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020_supp).....	123
Ryc. 79 Średnia procentowa zmiana obciążenia allelem V617F genu <i>JAK2</i> u pacjentów, którzy przeszli ze standardowej terapii na leczenie ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2020_supp).	124
Ryc. 80 Zmiana wartości hematokrytu u poszczególnych pacjentów leczonych interferonem, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2018).....	125

Ryc. 81 Obciążenie allelem V617F genu <i>JAK2</i> u poszczególnych pacjentów leczonych interferonem, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2018).....	126
Ryc. 82 Zmiana liczby białych krwinek (b) i płytek krwi (c) u poszczególnych pacjentów leczonych interferonem, którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE (Kiladjian 2018).	126
Ryc. 83 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	181
Ryc. 84 Kwestionariusz MPN-SAF.....	183
Ryc. 85 Kwestionariusz PGIC.	185
Ryc. 86 Kwestionariusz WPAI.	186
Ryc. 87 Kwestionariusz EQ-5D-5L.....	188
Ryc. 88 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	191
Ryc. 89 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	191
Ryc. 90 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).....	191
Ryc. 91 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: kontrola hematokrytu. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	191
Ryc. 92 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: ryzyko względne (RR).	192
Ryc. 93 Metaanaliza skuteczności ruksolitynibu (u pacjentów leczonych interferonem przed randomizacją) w porównaniu z najlepszą dostępną terapią: całkowita remisja hematologiczna. Miara wyniku: różnica ryzyka (RD).	192

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	14
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	16
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	18
Tab. 4 Kryteria selekcji badań do porównania pośredniego.	20
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków odnalezionych w badaniach wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu oraz interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów.	24
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu i interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem.	41
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu i interferonu alfa w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem – cd.	42
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	44
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	45
Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.	46
Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.	49
Tab. 12 Charakterystyka pacjentów leczonych ruksolitynibem i interferonem w fazach randomizowanych badań RESPONSE i RESPONSE-2.	49
Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	50
Tab. 14 Porównanie odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki wchodzące w skład najlepszej dostępnej terapii w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.	50
Tab. 15. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.	51
Tab. 16 Zestawienie kwestionariuszy stosowanych do oceny wyników raportowanych przez pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do analizy.	53
Tab. 17 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE: złożony punkt końcowy kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	58
Tab. 18 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: kontrola hematokrytu.	59
Tab. 19 Porównanie skuteczności leków stosowanych w ramach najlepszej dostępnej terapii w badaniu RESPONSE: kontrola hematokrytu i zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 32. tygodniu.	60

Tab. 20 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: całkowita remisja hematologiczna.	61
Tab. 21 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmiana kwalifikacji do flebotomii.	62
Tab. 22 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$	64
Tab. 23 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmiana w kwestionariuszu PSIS.	66
Tab. 24 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: zmiana w kwestionariuszu PSIS.	67
Tab. 25 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: zmiana w kwestionariuszu PGIC.	67
Tab. 26 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: brak problemów w poszczególnych domenach kwestionariusza EQ-5D-5L.	73
Tab. 27 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: średnia wartość hematokrytu.	78
Tab. 28 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z interferonem podawanym podczas faz randomizowanych badania RESPONSE i RESPONSE-2.	82
Tab. 29 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane do 32 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE i 28 tyg. w badaniu RESPONSE-2.	85
Tab. 30 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: niehematologiczne zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie 32 i 28 tyg. leczenia w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	92
Tab. 31 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe raportowane po 32 tyg. i 28 tyg.	101
Tab. 32 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	103
Tab. 33 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	104
Tab. 34 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	105
Tab. 35 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zgony raportowane po 32 i 28 tyg. leczenia w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	106
Tab. 36 Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych interferonem podczas fazy randomizowanej badań RESPONSE i RESPONSE-2.	107
Tab. 37 Liczba pacjentów biorących udział w rozszerzonej fazie badań RESPONSE i RESPONSE-2.	109
Tab. 38 Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziona po 32 tygodniach leczenia w badaniu RESPONSE.	111
Tab. 39 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: trwała kontrola hematokrytu.	112
Tab. 40 Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziona po 5 latach leczenia w badaniu RESPONSE.	112
Tab. 41 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: całkowita remisja hematologiczna.	113

Tab. 42 Skuteczność ruksolitynibu: liczba flebotomii wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE.	114
Tab. 43 Skuteczność ruksolitynibu: liczba flebotomii wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz którzy przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniu RESPONSE-2. ..	114
Tab. 44 Skuteczność ruksolitynibu: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę w kwestionariuszu PSIS po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2 i 256 tyg. w badaniu RESPONSE.	116
Tab. 45 Skuteczność ruksolitynibu: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę w kwestionariuszu PGIC po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2.	116
Tab. 46 Skuteczność ruksolitynibu: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli zmianę w kwestionariuszu EQ-5D-5L po 80 tyg. leczenia w badaniu RESPONSE-2.	117
Tab. 47 Przeżycie całkowite pacjentów z badania RESPONSE w trakcie 256 tygodni obserwacji.	119
Tab. 48 Przeżycie całkowite pacjentów z badania RESPONSE-2 w trakcie 260 tygodni obserwacji.	119
Tab. 49 Porównanie skuteczności ruksolitynibu w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: średnia wartość hematokrytu.	121
Tab. 50 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: średnia liczba płytek krwi.	121
Tab. 51 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: średnia liczba leukocytów.	122
Tab. 52 Porównanie skuteczności ruksolitynibu z najlepszą dostępną terapią w badaniu RESPONSE-2: obciążenie allelem V617F genu <i>JAK2</i>	122
Tab. 53 Porównanie skuteczności ruksolitynibu w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2: obciążenie allelem V617F genu <i>JAK2</i>	123
Tab. 54 Skuteczność ruksolitynibu u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie po przejściu z terapii interferonem w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	125
Tab. 55 Wskaźniki hematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE-2 po 80 tyg. obserwacji.	127
Tab. 56 Wskaźniki hematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji.	127
Tab. 57 Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE-2 po 80 tyg. obserwacji.	128
Tab. 58 Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 48 tyg. obserwacji.	129
Tab. 59 Wskaźniki niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 256 tyg. obserwacji.	129
Tab. 60 Wskaźniki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2 po 80 tyg. obserwacji.	130
Tab. 61 Wskaźniki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji.	131
Tab. 62 Wskaźniki ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE po 5 latach obserwacji.	132

Tab. 63 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	133
Tab. 64 Wskaźniki zdarzeń niepożądanych na 100 osobo lat oszacowane w badaniu RESPONSE-2.	133
Tab. 65 Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zgony raportowane w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	135
Tab. 66 Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów, którzy z interferonu przeszli na terapię ruksolitynibem w badaniach RESPONSE i RESPONSE-2.	136
Tab. 67 Wpływ leczenia interferonem (przed randomizacją) na skuteczność ruksolitynibu oraz najlepszej dostępnej terapii w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.	148
Tab. 68 Wpływ leczenia interferonem (przed randomizacją) na bezpieczeństwo ruksolitynibu oraz najlepszej dostępnej terapii w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.	151
Tab. 69 Wpływ leczenia interferonem (przed randomizacją) na bezpieczeństwo ruksolitynibu oraz najlepszej dostępnej terapii: częstości występowania zdarzeń niepożądanych skorygowane o ekspozycję, w badaniach RESPONSE oraz RESPONSE-2.	151
Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.07.2022.	155
Tab. 71. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Embase na dzień 06.07.2022.	156
Tab. 72. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu czerwienicy prawdziwej zakrzepowych w bazie Cochrane na dzień 06.07.2022.	156
Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.07.2022.	157
Tab. 74. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Embase na dzień 06.07.2022.	158
Tab. 75. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interferonu w leczeniu czerwienicy prawdziwej zakrzepowych w bazie Cochrane na dzień 06.07.2022.	159
Tab. 76. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej dostępnej terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Medline (PubMed) na dzień 30.01.2023.	160
Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej dostępnej terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej w bazie Embase na dzień 30.01.2023.	160
Tab. 78. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa najlepszej dostępnej terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej zakrzepowych w bazie Cochrane na dzień 30.01.2023.	161
Tab. 79. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).	162
Tab. 80 Ocena jakości badań wtórnych włączonych do niniejszej analizy wg skali AMSTAR.	164
Tab. 81 Kryteria Cook'a (Cook 1997).....	165
Tab. 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	166
Tab. 83 Kwestionariusz PSIS.	190

Bibliografia

- AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 14.07.2021]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** [redacted] Ruksolitynib (Jakavi®) w leczeniu czerwienicy prawdziwej u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją na terapię hydroksymocznikiem oraz wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2021.
- Bewersdorf 2021** Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS, Rampal RK, Zeidan AM, Stahl M. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera-a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1643-1660. doi: 10.1038/s41375-020-01020-4. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32868875; PMCID: PMC7917159.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91
- ChPL Jakavi®** Charakterystyka produktu leczniczego Jakavi® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.06.2021]
- Cingam 2019** Cingam S, Flatow-Trujillo L, Andritsos LA, Arana Yi C. Ruxolitinib In The Treatment Of Polycythemia Vera: An Update On Health-Related Quality Of Life And Patient-Reported Outcomes. *J Blood Med.* 2019 Nov 14;10:381-390. doi: 10.2147/JBM.S177692. PMID: 31814788; PMCID: PMC6861552.
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5 [dostęp: 14.07.2021]
- EPAR Jakavi®** Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. European Medicine Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jakavi-epar-summary-public_pl.pdf [dostęp: 02.06.2021]
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 02.06.2021]
- FDA Jakafi®** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202192Orig1s019Rpllbl.pdf [dostęp: 02.06.2021]
- Gisslinger 2020** Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, Rossiev V, Dulicek P, Illes A, Pylypenko H, Sivcheva L, Mayer J, Yablokova V, Krejcy K, Grohmann-Izay B, Hasselbalch HC, Kralovics R, Kiladjian JJ; PROUD-PV Study Group. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020 Mar;7(3):e196-e208. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30236-4. Epub 2020 Jan 31. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2020 Feb 25;: PMID: 32014125.
- Griesshammer 2018** Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, Devos T, Sivgin S, Guglielmelli P, Bensasson C, Khan M, Ronco JP, Passamonti F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol.* 2018 Sep;97(9):1591-1600. doi: 10.1007/s00277-018-3365-y. Epub 2018 May 27. PMID: 29804268; PMCID: PMC6097748.
- Gu 2021** Gu W, Yang R, Xiao Z, Zhang L. Clinical outcomes of interferon therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol.* 2021 Sep;114(3):342-354. doi: 10.1007/s12185-021-03171-1. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34091876.

- Kiladjian 2018** Kiladjian JJ, Guglielmelli P, Griesshammer M, Saydam G, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Jones M, Zhen H, Li J, Gadbaw B, Perez Ronco J, Khan M, Verstovsek S. Efficacy and safety of ruxolitinib after and versus interferon use in the RESPONSE studies. *Ann Hematol.* 2018 Apr;97(4):617-627. doi: 10.1007/s00277-017-3225-1. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29396713.
- Kiladjian 2020** Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *The Lancet Haematology.* 2020 Mar;7(3):e226-e237. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30207-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8)
- Lussana 2018** Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018 Mar;93(3):339-347. doi: 10.1002/ajh.24976. Epub 2017 Dec 4. PMID: 29150886.
- Masciulli 2020** Masciulli A, Ferrari A, Carobbio A, Ghirardi A, Barbui T. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2020 Jan 28;4(2):380-386. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001158. PMID: 31985808; PMCID: PMC6988397.
- Mesa 2016** Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Zhen H, Jones MM, Parasuraman S, Li J, Côté I, Habr D, Vannucchi AM. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol.* 2016 Aug;97(2):192-200. doi: 10.1111/ejh.12707. Epub 2016 Jan 3. PMID: 26608702.
- Passamonti 2017** Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7. Epub 2016 Dec 2. PMID: 27916398.
- pCODR 2016** pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Final Clinical Guidance Report - Ruxolitinib (Jakavi) for polycythemia vera [online]. Toronto (CAN): pCODR; 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_fn_cgr.pdf [dostęp: 11.06.2021]
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Putra 2021** Putra BP, Putra FN. Exploring the cardio-cerebrovascular outcomes and thromboembolic risks among BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms treated with ruxolitinib: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology.* 2021;32:5784.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Song 2003** Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 325: 472-475
- Vannucchi 2015** Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):426-35. doi: 10.1056/NEJMoa1409002. PMID: 25629741; PMCID: PMC4358820.

**Verstovsek
2016**

Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Kirito K, Besses C, Hino M, Moiraghi B, Miller CB, Cazzola M, Rosti V, Blau I, Mesa R, Jones MM, Zhen H, Li J, Francillard N, Habr D, Kiladjian JJ. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102499; PMCID: PMC5004461.