

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	7
1 CEL ANALIZY	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	10
2.2 Epidemiologia.....	10
2.3 Etiologia i patogenezę.....	11
2.4 Objawy.....	11
2.5 Diagnostyka.....	14
2.6 Leczenie.....	18
2.6.1 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO).....	18
2.6.2 Wytyczne European Leukemia Net (ELN).....	20
2.6.3 Wytyczne brytyjskich ekspertów i komitetu ds. standardów w hematologii (British Committee for Standards in Haematology).....	21
2.6.4 Wytyczne amerykańskie National Cancer Institute (NCI).....	23
2.7 Rokowanie.....	24
3 Interwencja – ruksolitynib (Jakavi®)	27
3.1 Status leku sierocego.....	27
3.2 Mechanizm działania.....	28
3.3 Wskazania.....	28
3.4 Dawkowanie.....	29
3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	30
3.6 Przeciwwskazania.....	30
3.7 Działania niepożądane.....	31
3.8 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu we wskazaniu mielofibroza.....	34
4 Komparatory	37
4.1 Hydroksymocznik.....	40
4.1.1 Wskazania.....	40

4.1.2	Dawkowanie	40
4.1.3	Przeciwwskazania	41
4.1.4	Działania niepożądane.....	41
4.1.5	Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne	43
4.2	Pozostałe leki stosowane w leczeniu mielofibrozy	46
5	Efekty zdrowotne.....	52
6	Dotychczasowe finansowanie	58
7	Rekomendacje refundacyjne innych agencji HTA	65
8	Problem decyzyjny wg PICO	69
	SPIS TABEL.....	71
	SPIS RYCIN.....	72
	PIŚMIENNICTWO.....	73

WYKAZ SKRÓTÓW

AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAT	najlepsza dostępna terapia (ang. <i>best available therapy</i>)
CI	poprawa kliniczna (ang. <i>clinical improvement</i>)
COMFORT-I	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment I</i>
COMFORT-II	akronim badania klinicznego ang. <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i>
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
DIPSS	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>)
DIPSS-Plus	Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny - Plus (ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System - Plus</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
ET	nadpłytkowość samoistna (ang. <i>essential thrombocythemia</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
Hb	hemoglobina
IPSS	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IWG-MRT	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (ang. <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>)
JAK2	kinaza Janusowa 2 (ang. <i>Janus kinase 2</i>)
MF	włóknienie szpiku, mielofibroza (ang. <i>myelofibrosis</i>)

MF-SAF	kwestionariusz oceny zmiany objawów mielofibrozy (ang. <i>Modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)
MPL	gen receptora dla trombopoetyny (ang. <i>myeloproliferative leukemia virus oncogene</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>)
PET-MF	wtórne włóknienie szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ang. <i>post essential thrombocythemia myelofibrosis</i>)
PGIC	skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (ang. <i>Patient's Global Impression of Change</i>)
PMF	pierwotne włóknienie szpiku, pierwotna mielofibroza (ang. <i>primary myelofibrosis</i>)
PPV-MF	wtórne włóknienie szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej (ang. <i>post polycythemia vera myelofibrosis</i>)
PR	częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>)
PV	czerwienica prawdziwa (ang. <i>polycythemia vera</i>)
R	nawrót choroby (ang. <i>relapse</i>)
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ruksolitynibu (Jakavi®) w pierwotnym włóknieniu szpiku oraz wtórnym włóknieniu szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Mielofibroza (włóknienie szpiku, MF – ang. *myelofibrosis*) należy do grupy heterogenicznych nowotworów mieloproliferacyjnych. W przebiegu mielofibrozy dochodzi do pobudzenia fibroblastów szpiku skutkującego jego zwłóknieniem.¹ Mielofibroza może mieć postać pierwotną (PMF – ang. *primary myelofibrosis*) lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF – ang. *post polycythemia vera myelofibrosis*) lub nadpłytkowości samoistnej (PET-MF – ang. *post essential thrombocythemia myelofibrosis*).

2.2 Epidemiologia

[Redacted text block]

2.3 Etiologia i patogeneza

Pierwotna mielofibroza należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, w których nie stwierdza się obecności chromosomu Philadelphia, a tym samym genu fuzyjnego BCR/ABL.¹

Kluczowym w patogenezie mielofibrozy jest rozregulowanie sygnałowego szlaku komórkowego JAK/STAT, odpowiedzialnego za normalną hematopoezę, odpowiedź na czynniki prozapalne oraz funkcje układu immunologicznego.⁹ Każda z kinaz tyrozynowych JAK (ang. *Janus kinase*) odgrywa szczególną rolę w przekazywaniu sygnałów inicjowanych przez cytokiny - kinaza JAK1 odgrywa rolę w wytwarzaniu limfocytów i bierze udział w odpowiedzi na cytokiny zapalne takie jak interleukina-6, czynnik wzrostu nowotworów alfa; kinaza JAK2 uczestniczy w szlakach komórkowych odpowiedzialnych za wzrost i różnicowanie komórek hemopoetycznych i progenitorowych; kinaza JAK3 uczestniczy w szlakach sygnałowych związanych z odpornością.^{9,10,11}

Istotną zmianą klonalną w patogenezie mielofibrozy jest mutacja punktowa V617F w genie kinazy JAK2, skutkująca jej konstytutywną aktywacją.¹ Mutację w genie kinazy JAK2 stwierdza się w około 50% przypadków chorych na pierwotną mielofibrozę.¹² Częstość tej mutacji u chorych na PV i ET wynosi około 60%.¹³ Inne mutacje odgrywające rolę w patogenezie mielofibrozy dotyczą genu receptora dla trombopoetyny (MPL – ang. *myeloproliferative leukemia virus oncogene*).¹⁴

Samoistne włóknienie szpiku jest wynikiem klonalnej proliferacji macierzystych komórek hemopoetycznych. Zmiany o charakterze zwłóknienia, osteosklerozy oraz angiogenezy mają charakter wtórny i są wynikiem uwolnienia cytokin z dysplastycznych megakariocytów i monocytów, stanowiących część klonu nowotworowego. Odkładanie kolagenu w szpiku powoduje powstawanie włókien tkanki łącznej.¹⁷ Proces włóknienia szpiku kostnego stopniowo uzyskuje przewagę nad proliferacją i hematopoezą co w późniejszych stadiach choroby prowadzi do niedoborów składowych krwi.¹⁸

2.4 Objawy

Przebieg kliniczny mielofibrozy u każdego pacjenta jest unikatowy i może różnić się pod względem momentu wystąpienia pierwszych objawów, ich nasilenia i dynamiki progresji choroby. Chociaż u większości pacjentów w momencie diagnozy stwierdzane są objawy choroby, to u 30% chorych objawy te nie występują, a choroba diagnozowana jest na podstawie rutynowych badań morfologii krwi.¹⁵

Pierwotne włóknienie szpiku charakteryzuje powolna progresja objawów choroby. W jej przebiegu wyróżnia się dwie histologiczne fazy: przedwłóknieniową i zwłóknieniową (Tab. 1).¹⁶

W fazie przedwłóknieniowej występują zwłaszcza nieprawidłowości w morfologii krwi i szpiku kostnym.

Konstytutywna aktywacja szlaku sygnałowego JAK/STAT zarówno w postaci pierwotnej jak i wtórnej mielofibrozy skutkuje nadprodukcją cytokin i powstaniem nieprawidłowych klonów komórek hemopoetycznych. Uwalniane cytokiny (płytkowy czynnik wzrostu, czynnik wzrostu fibroblastów, transformujący czynnik wzrostu β) stymulują fibroblasty szpiku kostnego do wytwarzania pozakomórkowego kolagenu typu 3 (retykuliny) i kolagenu typu 1.^{17,18} W badaniu histologicznym szpiku we wczesnych etapach choroby stwierdza się niewielkie lub brak włóknienia szpiku kostnego, natomiast obserwowana jest nieprawidłowa morfologia megakariocytów.^{16,18} Najczęściej na tym etapie dochodzi do ekspansji układu płytkotwórczego i granulopoetycznego, ze zmniejszeniem odsetka komórek układu erytropoetycznego. Niedokrwistość jest najczęstszą cytopenią, występującą u około 50% chorych w momencie rozpoznania pierwotnej mielofibrozy.²¹ Ponadto w rozmazie krwi obecne są dakrocyty (krwinki czerwone w kształcie kropli łyż), formy jądrzaste krwinek czerwonych oraz duże atypowe płytki krwi.¹⁶ Początkowe fazy czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej przebiegają nieco odmiennie, a ich najważniejszym objawem jest odpowiednio - podwyższona liczba czerwonych krwinek i płytek krwi.³⁴ W miarę postępu choroby, objawy i powikłania wynikające z postępującego włóknienia szpiku są podobne, bez względu na postać choroby tj. mielofibrozę pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

W fazie objawowej mielofibrozy dochodzi do nasilenia włóknienia szpiku kostnego i zmniejszenia komórkowości szpiku oraz wytwarzania komórek krwi. Upośledzenie funkcji szpiku kostnego powoduje niedobory dojrzałych czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi.^{19,21} Następuje pozaszpikowa hematopoeza w śledzionie i wątrobie, jako mechanizm kompensacyjny niewydolności szpiku kostnego, co prowadzi do powiększenia obu narządów. U chorych obserwowane jest przede wszystkim powiększenie śledziony, które w przebiegu mielofibrozy może być masywne (powyżej 1 kg, Ryc. 1).^{15,20} Powiększenie śledziony wynika nie tylko z hematopoezy pozaszpikowej, ale również z zatrzymywania w śledzionie niedojrzałych czerwonych krwinek i podwyższonego stężenia cytokin zapalnych.^{21,22} W wyniku nacisku wywieranego przez powiększony organ na inne narządy w jamie brzusznej może dochodzić do wodobrzusza, utrudnienia pasażu jelitowego, niedrożności moczowodów, ucisku na rdzeń kręgowy oraz nadciśnienia płucnego. Powiększenie śledziony wiąże się z nadciśnieniem wrotnym i towarzyszącym mu wytworzeniem się krążenia obocznego oraz większym ryzykiem zawału śledziony.²³ Do hematologicznych objawów, towarzyszących splenomegalii, należy hipersplenizm (tzw. zespół dużej śledziony). W zespole tym, poza powiększoną śledzioną, występuje przynajmniej jeden z objawów: niedokrwistość, leukopenia lub trombocytopenia.²⁴ U chorych na mielofibrozę najczęściej występuje postępująca anemia i wiążąca się z nią konieczność przetoczeń krwi.²³ Masywne powiększenie śledziony powoduje uczucie dyskomfortu i bólu w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, które

razem z innymi wyniszczającymi objawami znacznie wpływają na pogorszenie jakości życia chorego.^{25,26}

Podwyższone stężenie cytokin prozapalnych odpowiada za występowanie objawów systemowych i kacheksji (wyniszczenia). Charakterystycznym w fazie objawowej mielofibrozy jest występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych związanych z nasilonym hipermetabolizmem: zmęczenia, utraty masy ciała, gorączki lub potów nocnych.²¹ Zmęczenie jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów, występującym u 84% chorych, które jest wynikiem kilku czynników takich jak anemia, wyniszczenie i podwyższone stężenie cytokin prozapalnych.²⁷ Ponadto u około połowy pacjentów występuje świąd skóry, którego przyczyną prawdopodobnie jest konstytutywna aktywacja szlaku JAK/STAT.^{27,28} Wraz z postępem choroby dochodzi do nasilenia objawów, takich jak: ból kości i mięśni, duszność, powikłania krwotoczne i zakrzepowe.²⁹ Objawy te występują u ponad 80% chorych a stopień ich nasilenia jest podobny jak u osób z ostrą białaczką szpikową lub zaawansowanym nowotworem.³⁰

Wraz z postępem choroby wzrasta ryzyko rozwoju blastycznej postaci choroby, który charakteryzuje się wysokim odsetkiem (> 20%) niedojrzałych krwinek we krwi i szpiku kostnym. Blastyczna postać choroby może poprzedzać transformację wtórną do ostrej białaczki szpikowej (AML – ang. *acute myeloid leukemia*)³¹ Progresji do AML towarzyszy znaczna niedokrwistość i małopłytkowość wraz z nagłym zaostrzeniem objawów ogólnych (tj. gorączki, potów nocnych, utraty masy ciała) i innych symptomów chorobowych jak ból kości i organomegalia.³²

Tab. 1. Histologiczne fazy mielofibrozy.¹⁶

Faza choroby	Objawy histologiczne
przedwłóknieniowa (faza komórkowa)	<ul style="list-style-type: none"> • ekspansja układu płytkotwórczego i granulopoetycznego, ze zmniejszeniem odsetka komórek układu erytropoetycznego, • niedokrwistość przy zwiększonej liczbie płytek, • obecność krwinek czerwonych w kształcie łez, • nieprawidłowa morfologia megakariocytów w badaniu histologicznym szpiku.
zwłóknieniowa, pełnoobjawowa (fibroosteosklerotyczna)	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość, • leukoerytroblastoza, • szpik kostny ubogokomórkowy, • w trepanobiopsji obserwowana jest zmniejszona komórkowość, poszerzenie zatok i zwiększenie megakariocytów z atypią, włóknienie retikulino- i kolagenowe oraz osteosklerozę, • nasilenie objawów krwiotworzenia pozaszpikowego (metaplazji) wraz z postępującym włóknieniem w obrębie jam szpikowych, • znaczne powiększenie śledziony o wzmożonej konsystencji.

Ryc. 1. Masywne powiększenie objętości śledziony u pacjenta z mielofibrozą (źródło: NICE³³).



2.5 Diagnostyka

Jednym z problemów związanych z diagnostyką mielofibrozy jest odróżnienie jej od innych chorób, takich jak przewlekła białaczka szpikowa oraz niedokrwistość oporna, zespoły mielodysplastyczne, w których również może występować włóknienie szpiku kostnego i cytopenia. Rozpoznanie mielofibrozy wymaga wyeliminowania innych przyczyn włóknienia szpiku i objawów.

Minimalne postępowanie diagnostyczne w kierunku rozpoznania mielofibrozy pierwotnej wg wytycznych Polskiej Unii Onkologii obejmuje:1

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem występowania osłabienia i objawów katabolizmu takich jak utrata masy ciała, stany podgorączkowe, poty nocne,
- badanie przedmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem oceny wielkości śledziony, wątroby i węzłów chłonnych,
- badania laboratoryjne:
 - podstawowe: morfologia z rozmazem, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), badanie w kierunku obecności mutacji genu *JAK2*, biopsja aspiracyjna szpiku i badanie histopatologiczne trepanobiopatu,
 - rozszerzone: RTG kości długich oraz badanie molekularne w kierunku mutacji genu *MPL*.

Algorytmy diagnostyczne dotyczące diagnostyki mielofibrozy pierwotnej ustanowione zostały w 2008 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO – ang. *World Health Organization*).³⁴ W tym samym roku międzynarodowa grupa robocza ds. badań i leczenia mielofibrozy (IWG-MRT – ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) ustanowiła kryteria umożliwiające diagnozę wtórnej mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.³⁵ Kryteria te dotyczą kluczowych klinicznych, laboratoryjnych i histologicznych cech, które umożliwiają diagnostykę i różnicowanie mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

Rozpoznanie pierwotnej mielofibrozy wg kryteriów WHO wymaga spełnienia wszystkich trzech kryteriów dużych oraz co najmniej dwóch spośród czterech kryteriów małych, które wymieniono w Tab. 2.³⁴ Duże kryteria diagnostyczne dotyczą obecności cech proliferacji oraz atypii w obrębie linii megakariocytarnej z jednoczesnym występowaniem włóknienia szpiku, a w przypadku braku włóknienia, określonych zmian w linii megakariocytarnej; obecności mutacji genu *JAK2* lub innych markerów wzrostu klonalnego; wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej na podstawie obecności chromosomu Philadelphia. Dodatkowe, małe kryteria diagnostyczne, dotyczą występowania leukoerytroblastozy, wzrostu aktywności dehydrogenazy mleczanowej, niedokrwistości i splenomegalii w badaniu przedmiotowym.³⁴

Kryteria diagnostyczne dotyczące mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (MF-PPV) lub nadpłytkowości samoistnej (MF-PET), ustanowione przez IWG-MRT, przedstawiono w Tab. 3.³⁵ Do rozpoznania wtórnej mielofibrozy konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów wymaganych i przynajmniej dwóch z kryteriów dodatkowych.³⁵ Według IWG-MRT wymagane kryteria diagnostyczne są takie same zarówno w przypadku mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej oraz nadpłytkowości samoistnej które stanowią: wcześniejsza diagnoza chorób oraz występowanie cech włóknienia szpiku kostnego. Dodatkowe kryteria diagnostyczne dotyczą występowania niedokrwistości, leukoerytroblastozy, powiększenia śledziony i występowania najważniejszych objawów ogólnych. W przypadku PET-MF dodatkowe kryteria diagnostyczne uwzględniają również podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej.³⁵

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania pierwotnej mielofibrozy wg WHO.

Kryteria	Cechy
Większe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cechy proliferacji oraz atypii w obrębie linii megakariocytarnej z jednoczesnym występowaniem włóknienia retikulinowego i/lub kolagenowego albo, w przypadku braku włóknienia retikulinowego, zmiany w linii megakariocytarnej muszą być powiązane ze zwiększoną komórkowością szpiku, cechami proliferacji w linii granulocytarnej, często z supresją erytropoezy (np. w przedzwłóknieniowej fazie PMF), 2. Brak odpowiadających kryteriom WHO objawów rozpoznania CML, PV, MDS lub innych nowotworów mieloproliferacyjnych, 3. Wykazanie obecności mutacji V617F genu <i>JAK2</i> lub innego markera wzrostu klonalnego lub brak objawów reaktywnego włóknienia w szpiku.
Mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leukoerytroblastoza, 2. Wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej, 3. Niedokrwistość, 4. Splenomegalia w badaniu przedmiotowym.
<p>CML – przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia) MDS - zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome)</p>	

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) i nadpłytkowości samostnej (PET-MF) wg Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT).

Kryteria	PPV-MF	PET-MF
Wymagane	1. Udokumentowana wcześniejsza diagnoza PV lub ET wg kryteriów WHO 2008, 2. Zwłóknienie szpiku kostnego stopnia 2-3 wg skali 3-stopniowej* lub stopnia 3-4 wg skali 4-stopniowej.**	
Dodatkowe	1. Niedokrwistość lub brak wymogu upuszczania krwi albo leczenia cytoredukcyjnego, 2. Leukoerytroblastoza, 3. Zwiększenie śledziony o ≥ 5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała $>10\%$, • poty nocne, • gorączka o nieznannej przyczynie. 	1. Niedokrwistość oraz spadek stężenia hemoglobiny ≥ 2 mg/ml względem stężenia wyjściowego, 2. Leukoerytroblastoza, 3. Zwiększenie rozmiaru śledziony o ≥ 5 cm lub nowo wyczuwalne powiększenie śledziony stwierdzone w badaniu palpacyjnym, 4. Podwyższenie aktywności LDH powyżej poziomu referencyjnego, 5. Występowanie przynajmniej jednego z objawów ogólnych: <ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała $>1\%$ w ciągu 6 miesięcy, • poty nocne, • gorączka o nieznannej przyczynie.
* Kryteria europejskie Thiele 2005 ³⁶ ** Kryteria standardowe Manoharan 1979 ³⁷		

2.6 Leczenie

Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia mielofibrozy pierwotnej przygotowane przez:

- Polską Unię Onkologii (PUO) z 2011 roku,¹
- stowarzyszenie *European LeukemiaNet* (ELN) z 2011 roku,³⁸
- wytyczne brytyjskich ekspertów i komitetu ds. standardów w hematologii (*British Committee for Standards in Haematology*) z 2012 roku,³⁹
- wytyczne amerykańskie National Cancer Institute (NCI) z 2013 roku.⁴⁰

Stosowanie ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy ujęto w wytycznych przygotowanych przez brytyjskich ekspertów ds. standardów w hematologii oraz w amerykańskich wytycznych NCI. W wytycznych tych zalecane jest stosowanie ruksolitynibu w leczeniu objawów ogólnych związanych z mielofibrozą oraz w leczeniu splenomegalii (patrz rozdział 2.6.3 i 2.6.4). Pozostałe odnalezione wytyczne dotyczą wyłącznie dotychczas stosowanych opcji terapeutycznych u pacjentów z mielofibrozą, ponieważ zostały przygotowane przed zarejestrowaniem ruksolitynibu.

W chwili obecnej brak jest skutecznego leczenia mielofibrozy. Jedyną opcją terapeutyczną, umożliwiającą wyleczenie jest allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. Zabieg ten jest jednak związany z wysoką śmiertelnością i ograniczoną skutecznością. Szacowny odsetek zgonów po zabiegu wynosi około 30%, a ogólne przeżycie po 1 roku wynosi zwykle 50%. Przeżycie 5-letnie po przeszczepie szpiku poprzedzonym kondycjonowaniem o zredukowanej dawce szacowane jest na 45% przy podobnym ryzyku zgonu z powodu zabiegu lub nawrotu choroby.³⁸ U pacjentów należących do grupy niskiego i pośredniego-1 ryzyka progresji choroby (patrz rozdział 2.7) nie zaleca się transplantacji szpiku kostnego ze względu na zbyt wysokie ryzyko powikłań w porównaniu do spodziewanych korzyści.⁴¹ Ze względu na toksyczność i ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, zabieg ten zalecany jest wyłącznie w wąskiej grupie pacjentów tj. młodych, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i agresywny przebieg choroby. Z tego powodu u większości pacjentów wykonanie przeszczepu szpiku jest niemożliwe, a leczenie ukierunkowane jest przede wszystkim na zmniejszenie objawów związanych z mielofibrozą i poprawę jakości życia.

2.6.1 Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO)

Celem leczenia jest ustąpienie lub zmniejszenie objawów podmiotowych lub przedmiotowych a także wydłużenie okresu przeżycia.

Z uwagi na brak skutecznego leczenia przyczynowego, u osób bez objawów choroby i niekorzystnych czynników prognostycznych można nie podejmować terapii i pozostać

przy ścisłej obserwacji. Leczenie stosowane jest u chorych z objawami i obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych.

Jedyną metodą skutecznej terapii jest transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych. Zalecana jest ona pacjentom poniżej 65 roku życia, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze: wiek powyżej 65 lat, stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl; liczba krwinek białych powyżej 25 G/l, obecność blastów we krwi obwodowej \geq 1%, obecność objawów ogólnych.

Ponieważ nie ma skutecznego leczenia przyczynowego, istnieje zgodność, że u chorych bez objawów choroby i niekorzystnych czynników ryzyka można nie podejmować leczenia i ograniczyć się do ścisłej obserwacji.

U chorych z występującymi objawami oraz innymi niekorzystnymi czynnikami ryzyka, należy włączyć leczenie:

- u osób poniżej 65. roku życia i przynajmniej 1 czynnikiem wysokiego ryzyka, należy rozważyć transplantację allogenicznego szpiku, szczególnie gdy chory posiada dawcę rodzinnego,
- u chorych z niedokrwistością - syntetyczne androgeny i steroidy (prednizon, danazol) są leczeniem z wyboru,
- we wczesnych fazach choroby oraz u kobiet w ciąży (lub mogących zajść w ciążę) wskazany jest rIFNa-2b lub pegylowany rIFNa-2a
- w hiperproliferacyjnych postaciach zwłóknienia szpiku i rozważać przy znacznej organomegalii. Należy podejmować leczenie cytoredukcyjne; lekiem z wyboru jest hydroksymocznik lub melfaran,
- u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość można rozważyć anagrelid;

Do innych sposobów leczenia zaliczane są:

- talidomid w dawce do 50 mg/dobę w skojarzeniu z prednizonem, zalecany jest u chorych z cytopeniami opornymi na leczenie androgenami i steroidami kory nadnerczy,
- erytropoetyna – stosowana u chorych ze względnie niskim jej stężeniem w surowicy,
- anagrelid – stosowany u pacjentów, u których jedynym objawem choroby jest nadpłytkowość $>$ 1000 G/l,
- interferon α .

U chorych z objawowym, opornym na leczenie powiększeniem śledziony, zawałem śledziony, ciężkimi objawami ogólnymi, niekontrolowaną hemolizą, niedokrwistością zależną od transfuzji, małopłytkowością, niereagujących na leczenie - można rozważyć splenektomię. Zabieg ten obarczony jest jednak dużym ryzykiem. Podobny efekt można osiągnąć, stosując napromieniowanie śledziony.

2.6.2 Wytyczne European Leukemia Net (ELN)

Celem terapii PMF jest wydłużenie życia oraz wyleczenie, które można osiągnąć poprzez przeszczep allogeniczny szpiku. Ze względu na ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, jest on zalecany u pacjentów o prognozowanej medianie przeżycia mniejszej niż 5 lat i ryzyku transformacji białaczkowej > 20% oraz u pacjentów zależnych od transfuzji krwi.

Jeżeli wykonanie przeszczepu szpiku jest niemożliwe, leczenie powinno być ukierunkowane na uśmierzanie bólu i poprawę jakości życia.

Terapia lekowa ukierunkowana jest przede wszystkim na leczenie anemii oraz splenomegalii i jej powikłań. Hydroksymocznik jest obecnie pierwszym lekiem z wyboru w leczeniu splenomegalii związanej z PMF. W terapii paliatywnej stosowane są także inne leki, które wymieniono w Tab. 4.

Tab. 4. Terapia lekowa w leczeniu mielofibrozy wg wytycznych European Leukemia Net.

Objawy	Zalecane leczenie
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • czynniki stymulujące erytropoezę, • kortykosteroidy, • androgeny, • danazol, • talidomid w niskich dawkach w skojarzeniu z prednizonem, • lenalidomid
Splenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> • lekiem z wyboru jest hydroksymocznik, który może być stosowany także w przypadku trombocytozy i leukocytozy, • w przypadku oporności na hydroksymocznik stosowane są czynniki mielosupresyjne jak kładrybina, melfaran, busulfan, • INF-α jest źle tolerowany i ma ograniczoną skuteczność w leczeniu PMF.

Splenektomia stosowana jest u pacjentów, u których terapia lekowa nie przynosi pozytywnych skutków. Ze względu na śmiertelność okołoperacyjną na poziomie 5%-10% i powikłania pooperacyjne, metoda ta jest zalecana pacjentom w dobrym stanie ogólnym. Wskazaniem do splenektomii jest także objawowe nadciśnienie wrotne, znaczna splenomegalia oraz zależność od transfuzji krwi.

2.6.3 Wytyczne brytyjskich ekspertów i komitetu ds. standardów w hematologii (British Committee for Standards in Haematology)

Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego powinien być rozważony u pacjentów, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i stan zdrowia pozwalający na poddanie się procedurze przeszczepu. Przeszczep mieloablacyjny zalecany jest chorym poniżej 45 r. życia a przeszczep o zredukowanym kondycjonowaniu – powyżej 45 roku życia.

Terapia lekowa jest leczeniem z wyboru u większości pacjentów z mielofibrozą i objawową splenomegalią, jednak żaden z dotychczas stosowanych leków nie daje wystarczających korzyści terapeutycznych, zwłaszcza u pacjentów z masywną splenomegalią. Splenektomia powinna być ograniczona do wybranej populacji pacjentów. U pacjentów z odpowiednią liczbą płytek, jako alternatywę, zaleca się radioterapię.

W leczeniu anemii zalecane jest stosowanie erytropoetyny lub androgenów (danazolu). Dostępne leczenie mielosupresyjne przynosi korzyści przede wszystkim w kontrolowaniu objawów związanych z hiperkatabolizmem (gorączka, poty nocne, zmęczenie, utrata masy ciała i bóle kości), splenomegalią oraz leukocytozą i/lub trombocytozą. Obecnie brak jest dowodów na korzyści z leczenia standardową terapią w zmniejszaniu objawów ogólnych. Leczenie blastycznej postaci choroby, ze względu na złe rokowanie, ukierunkowane jest przede wszystkim na leczenie paliatywne.

W chwili przygotowywania wytycznych dostępne były wyniki badania III fazy ruksolitynibu. W dwóch próbach klinicznych wykazano skuteczność leczenia ruksolitynibem w porównaniu do placebo i najlepszej dostępnej terapii pod względem poprawy jakości życia i zmniejszenia śledziony oraz możliwy korzystny efekt na przeżycie ogólne. Dane dotyczące skuteczności innych inhibitorów kinaz JAK są ograniczone i pochodzą z badań klinicznych wcześniejszych faz. Zaleca się rozważenie stosowania inhibitorów kinaz JAK w drugiej linii leczenia objawowej splenomegalii i hematopoezy pozaszpikowej oraz w zmniejszaniu objawów ogólnych, związanych z chorobą. W wytycznych podkreślono, że w chwili rejestracji inhibitorów kinaz JAK leki z tej grupy zalecane będą w leczeniu pierwszego rzutu w tych wskazaniach.

Podsumowanie wytycznych leczenia mielofibrozy zestawiono w Tab. 5.

Tab. 5 Wytyczne leczenie mielofibrozy przygotowane przez brytyjskich ekspertów i komitet ds. standardów w hematologii (*British Committee for Standards in Haematology*).

Objawy	Zalecane leczenie
Splenomegalia i hematopoeza pozaszpikowa	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest: <ul style="list-style-type: none"> - hydroksymocznik gdy nie występuje cytopenia, - talidomid i prednizolon gdy występuje cytopenia, - lenalidomid gdy występuje anemia z liczbą płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. • w drugiej linii leczenia zaleca się: <ul style="list-style-type: none"> - inhibitory JAK w ramach badania klinicznego.* • splenektomia zalecana jest w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - splenomegalii odpornej na leczenie, - anemii odpornej na leczenie, - objawowego nadciśnienia wrotnego, - ciężkich objawów katabolicznych, w tym wyniszczenia. • radioterapia zalecana jest u pacjentów z objawową splenomegalią i odpowiednią liczbą płytek krwi ($> 50 \times 10^9/l$), u których nie jest zalecana interwencja chirurgiczna, u których występuje hematopoeza w najważniejszych narządach lub silny ból kości.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • erytropoetyna, • danazaol zalecany jest u pacjentów zależnych od przetoczeń krwi
Objawy ogólne	<ul style="list-style-type: none"> • brak dowodów na skuteczność leczenia konwencjonalną terapią w zmniejszaniu objawów ogólnych, • u pacjentów z nasilonymi objawami ogólnymi zaleca się rozważenie terapii eksperymentalnej inhibitorami JAK.*

Objawy	Zalecane leczenie
Mieloproliferacja	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii leczenia zalecany jest hydroksymocznik, • anagrelid powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z pełnoobjawową mielofibrozą, • INF-α zalecany jest u pacjentów we wczesnym etapie choroby, gdy dominują procesy proliferacyjne, • u pacjentów po splenektomii zaleca się terapię cytoredukcyjną (hydroksymocznik); kładrybina może być rozważona u wybranych chorych.
Blastyczna postać choroby	<ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest leczenie paliatywne lub przedłużające życie (np. azacytydyną) u pacjentów, u których nie można przeprowadzić allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego, • u niektórych pacjentów zalecana jest chemioterapia indukcyjna mająca na celu powrót do przewlekłej fazy choroby i przeszczep allogenicznych komórek macierzystych
* wytyczne przygotowane przed rejestracją Jakavi® w Unii Europejskiej.	

2.6.4 Wytyczne amerykańskie National Cancer Institute (NCI)

Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego stanowi jedyną opcję terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie. Ze względu na ryzyko powikłań i śmiertelność jest on ograniczony do pacjentów młodych i z wysokim ryzykiem zgonu.

Pacjenci z grupy niskiego ryzyka wg IPSS powinni być poddani wyłącznie ścisłej obserwacji. Wystąpienie objawów związanych z anemią, znaczącą leukocytozą, potami nocnymi, utratą masy ciała, gorączką lub objawową splenomegalią uzasadnia rozpoczęcie leczenia.

W leczeniu anemii u pacjentów z mielofibrozą stosowane są:

- czynniki stymulujące erytropoezę: erytropoetyna, darbepoetyna,
- prednizon,
- danazol,
- talidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem,
- lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem,
- pomalidomid.

Ruksolitynib ogranicza splenomegalię i wyniszczające objawy takie jak utrata masy ciała, zmęczenie, poty nocne bez względu na obecność mutacji *V617F* kinazy JAK2. Skuteczność wykazano zarówno u pacjentów z mielofibrozą pierwotną jak i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej jak i nadpłytkowości samoistnej.

W leczeniu bolesności śledziony stosowane mogą być **ruksolitynib**, hydroksymocznik, talidomid, lenalidomid, kładrybina lub radioterapia, a w wyjątkowych przypadkach splenektomia. Hydroksymocznik może przynieść korzystny efekt, ale może przyczynić się do rozwoju białaczki. Interferon alfa powoduje odpowiedź hematologiczną, w tym

redukcję wielkości śledziona u 30% do 50% pacjentów, jednak u dużej grupy chorych lek ten jest źle tolerowany. Korzystną odpowiedź na leczenie obserwowano również podczas stosowania talidomidu i lenalidomidu u około 20% do 60% pacjentów.

Decyzja o przeprowadzeniu splenektomii powinna być podjęta po rozważeniu bilansu korzyści i ryzyka z uwagi na znaczą śmiertelność okołoperacyjną i inne powikłania.

2.7 Rokowanie

Mediana przeżycia chorych na pierwotną mielofibrozę wynosi około 5 lat. Przeżycie jest jednak zróżnicowane w zależności od występujących niekorzystnych czynników rokowniczych.¹ System prognostyczny opracowany przez Dupriez wyodrębnia trzy kategorie ryzyka w oparciu o stężenie hemoglobiny i liczbę leukocytów. Wg powyższego systemu mediana przeżycia pacjentów kształtuje się od około 1,2 do 7,7 lat w zależności od kategorii ryzyka (Tab. 6)⁴².

Tab. 6. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.⁴²

Stężenie hemoglobiny i liczba leukocytów	Ryzyko	Przeżycie [lata]
Hb > 10 g/dl i liczba leukocytów od 4 do 30 × 10 ⁶ /dl	niskie	7,7
Hb <10 g/dl lub liczba leukocytów < 4 × 10 ⁶ /dl lub > 30 × 10 ⁶ /dl	pośrednie	2,3
Hb < 10 g/dl i liczba leukocytów <4 × 10 ⁶ /dl lub > 30 × 10 ⁶ /dl	wysokie	1,0
Hb - hemoglobina		

Innym systemem, opracowanym przez IWG-MRT, jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*), na podstawie którego chory klasyfikowani są do odpowiedniej kategorii ryzyka na podstawie czynników takich jak wiek, występowanie objawów ogólnych, stężenie hemoglobiny, liczba leukocytów i komórek blastycznych we krwi. Kategoria ryzyka określana jest wg sumarycznej liczby występujących niekorzystnych czynników prognostycznych, obecnych w momencie rozpoznania choroby. Mediana przeżycia wg systemu IPSS wynosi od 2,3 do 11,3 lat w zależności od kategorii ryzyka.⁴³ Zmodyfikowana wersja IPSS – Dynamiczny Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (DIPSS – ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System*) pozwala na prognozę przeżycia w danym momencie choroby. System prognostyczny DIPSS bazuje na tych samych zmiennych co skala IPSS, jednak za stężenie Hb mniejsze niż 10 g/dl przypisywane są dwa punkty. Prawdopodobieństwo przeżycia w określonym momencie od diagnozy, w danej kategorii ryzyka oceniane jest na podstawie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera (Ryc. 2).⁴⁴ Najnowszym systemem prognostycznym jest DIPSS-Plus (ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus*), uwzględ-

niający dodatkowo: występowanie niekorzystnego kariotypu, liczbę płytek krwi oraz zależność od transfuzji krwi. Mediana przeżycia pacjentów w zależności od kategorii ryzyka wg systemu DIPSS-Plus waha się od 1,3 do 15 lat.⁴⁵

Porównanie zmiennych prognostycznych uwzględnionych w systemach IPSS, DIPSS oraz DIPSS-Plus zamieszczono w Tab. 7, mediany przeżycia w poszczególnych grupach ryzyka wg systemów prognostycznych zamieszczono w Tab. 8.

Tab. 7. Niekorzystne czynniki rokownicze chorych na mielofibrozę uwzględniane w systemach prognostycznych IPSS, DIPSS oraz DIPSS-Plus.^{43,44,45}

Zmienne prognostyczne	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Anemia Hb < 10g/dl	√	√	√
Leukocyty > 25 x 10 ⁹ /l	√	√	√
Liczba blastów we krwi obwodowej ≥ 1%	√	√	√
Objawy ogólne	√	√	√
Wiek > 65 lat	√	√	√
Niekorzystny kariotyp*			√
liczba płytek krwi < 100 x 10 ⁹ /l			√
konieczność transfuzji krwi			√
Sumaryczna liczba punktów	5	6	6

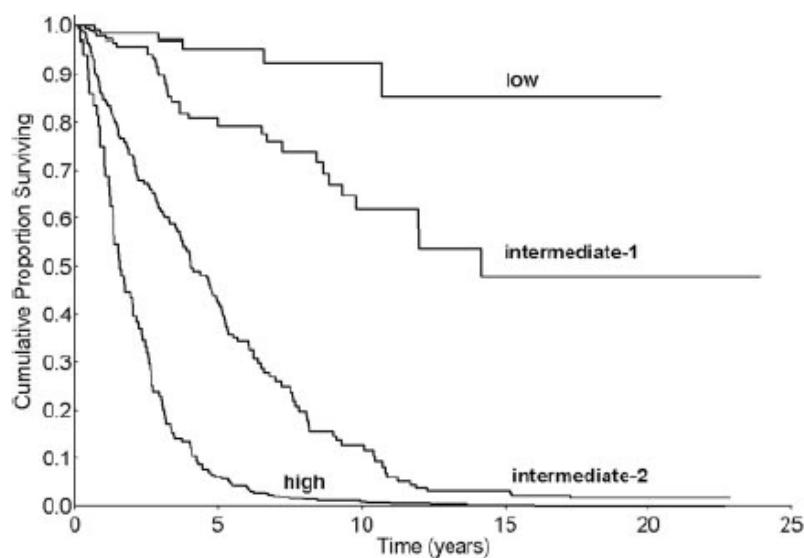
* występowanie złożonego kariotypu lub co najmniej jednej ze zmian +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), lub rearanżacji 11q23

Tab. 8. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemów prognostycznych IPSS i DIPSS-Plus.^{43,44,45}

Kategoria ryzyka	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
	liczba występujących niekorzystnych czynników ryzyka mediana przeżycia (lata)		
Niskie	0 11,3 lat	0 -	0 15,4 lat
Pośrednie-1	1 7,9 lat	1 lub 2 14,2 lat	1 6,5 lat

Pośrednie-2	2 4 lata	3- lub 4 4 lata	2-3 2,9 lat
Wysokie	≥3 2,3 lat	5-6 1,5 lat	4-6 1,3 lat

Ryc. 2. Krzywe przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu DIPSS (źródło: Passamonti 2010⁴⁴).



Główną przyczyną zgonu chorych na mielofibrozę jest transformacja choroby do ostrej białaczki, która występuje u około 20% chorych po około 10 latach trwania choroby. Do niekorzystnych czynników odpowiedzialnych za transformację białaczkową należą:⁴⁶

- ciężka niedokrwistość,
- wysoki odsetek niedojrzałych komórek linii granulocytowej we krwi obwodowej,
- wysoka liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej.

W pozostałych przypadkach przyczyną zgonu są komplikacje i objawy związane z mielofibrozą takie jak nadciśnienie wrotne, krwawienia, infekcje i progresja mielofibrozy bez transformacji białaczkowej.⁴³

3 Interwencja – ruksolitynib (Jakavi®)

Opis ruksolitynibu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi®.⁴⁷ Podstawowe dane produktu leczniczego Jakavi® zestawiono poniżej.

Nazwa międzynarodowa	ruxolitinib
Nazwa handlowa	Jakavi®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inhibitory kinazy tyrozynowej (L01XE18)
Postać	tabletki
Dawka	dawka początkowa: - 15 mg 2x dziennie u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm ³ a 200 000/mm ³ - 20 mg 2x dziennie u pacjentów z liczbą płytek krwi > 200 000/mm ³ - 5 mg 2x dziennie u pacjentów z liczbą płytek krwi od 50 000/mm ³ a < 100 000/mm ³ , zwiększana stopniowo z zachowaniem ostrożności maksymalna dawka 25 mg 2x dziennie
Data dopuszczenia do obrotu	23.08.2012
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Wielka Brytania

3.1 Status leku sierocego

Ruksolitynib jest lekiem innowacyjnym pod względem mechanizmu działania, wskazany w niewielkiej populacji chorych (rozdział 2.2). Leczenie chorób rzadkich wiąże się z wyższymi kosztami terapii w porównaniu z innymi chorobami. Wynika to z ostatecznej wysokiej ceny leku, która ma zapewnić co najmniej zwrot poniesionych kosztów związanych z rozwojem i wprowadzeniem nowego leku na rynek, przy ograniczonej liczbie chorych. Systemem promującym prace badawcze i rejestrację produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu rzadkich chorób, jest nadanie produktowi statusu leku sierocego (ang. *orphan drug*).⁴⁸ Zgodnie z definicją UE rzadka choroba występuje na obszarze Wspólnoty nie częściej niż u 5 na 10 000 osób.⁴⁹ Na podstawie tego kryterium mielofibroza pierwotna i wtórna w przebiegu czerwonicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej zaliczona została do chorób rzadkich.^{50,51}

Według rozporządzenia Unii Europejskiej dotyczącego sierocych produktów leczniczych, status leku sierociego nadawany jest w przypadku wykazania, że produkt przeznaczony jest do leczenia rzadkiego stanu chorobowego zagrażającego życiu lub powodującego przewlekły ubytek zdrowia. Niezbędne jest także wykazanie, że niemożliwe jest wygenerowanie wystarczającego zwrotu inwestycji bez odpowiednich zachęt wspierających badania i rozwój oraz wprowadzenie danego produktu na rynek. Dodatkowym wymogiem jest potwierdzenie, że w momencie wnioskowania o status leku sierociego nie istnieje zadowalająca metoda lecząca dany stan chorobowy oraz, że produkt leczniczy przyniesie znaczące korzyści osobom dotkniętym daną chorobą.⁴⁹

Zarówno EMA jak i FDA nadały ruksolitynibowi status leku sierociego w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy poprzedzonej czerwienicą prawdziwą i nadpłytkowością samoistną.^{50,51,52}

3.2 Mechanizm działania

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), uczestniczących w szlaku komórkowym JAK-STAT. Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Włóknienie szpiku należy do nowotworów mieloproliferacyjnych, które są związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez kinazy JAK1 i JAK2. Przyczyną tych zaburzeń jest nadmierna odpowiedź komórkowa na cytokiny, aktywujące szlak JAK/STAT, występowanie mutacji skutkujących nabyciem funkcji, takich jak mutacja *V617F* kinazy JAK2 oraz stłumienie naturalnych mechanizmów regulujących aktywność szlaku JAK/STAT. U pacjentów z włóknieniem szpiku występuje deregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji *V617F*.

Ruksolitynib poprzez inhibicję kinazy JAK2 hamuje nadaktywną ścieżkę sygnałową JAK/STAT i tym samym uniemożliwia odpowiedź komórkową na cytokiny, po ich związaniu z receptorami.⁵³ W efekcie po leczeniu ruksolitynibem, wyjściowo podwyższone markery stanu zapalnego takie jak czynnik nekrozy nowotworów alfa, interleukina-6 oraz białko C-reaktywne u pacjentów z mielofibrozą ulegały obniżeniu. Ponadto w badaniach *in-vitro* wykazano, że ruksolitynib hamuje proliferację komórek nowotworowych w komórkowych modelach nowotworów złośliwych krwi zależnych oraz niezależnych od cytokin.

3.3 Wskazania

Ruksolitynib wskazany jest w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku

(znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwieńcą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.

3.4 Dawkowanie

Ruksolitynib podawany jest doustnie. Przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tyg. do czasu ustabilizowania dawki ruksolitynibu.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu wynosi:

- 15 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³,
- 20 mg dwa razy na dobę u pacjentów z liczbą płytek krwi >200 000/mm³.

Istnieją ograniczone informacje dotyczące dawek początkowych zalecanych u pacjentów z liczbą płytek krwi pomiędzy 50 000/mm³ a <100 000/mm³. Maksymalna dawka początkowa zalecana u tych pacjentów wynosi 5 mg dwa razy na dobę i należy ją zwiększać z zachowaniem ostrożności.

Modyfikacje dawki

Leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek krwi wyniesie mniej niż 50 000/mm³ lub bezwzględna liczba neutrofilów wyniesie mniej niż 500/mm³. Po podniesieniu liczby płytek krwi lub neutrofilów powyżej tych wartości można wznowić podawanie leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę, stopniowo ją zwiększając w oparciu o wyniki pełnego badania krwi z rozmazem.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli liczba płytek krwi spadnie do wartości poniżej 100 000/mm³, mając na celu uniknięcie przerwania leczenia z powodu małopłytkowości.

Jeśli leczenie zostanie uznane za mało skuteczne, a liczba płytek krwi i neutrofilów będzie odpowiednia, można zwiększyć dawkę ruksolitynibu maksymalnie o 5 mg dwa razy na dobę.

Dawki początkowej nie należy zwiększać w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia, a w późniejszym okresie nie należy tego robić częściej niż w odstępach 2-tygodniowych.

Maksymalna dawka ruksolitynibu wynosi 25 mg dwa razy dziennie.

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Leczenie ruksolitynibem może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Leczenie należy przerwać u pacjentów z liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm³ lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej 500/mm³. U pacjentów z małą liczbą płytek krwi w momencie rozpoznania wystąpienie małopłytkowości jest bardziej prawdopodobne w trakcie leczenia. Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania ruksolitynibu. W niektórych przypadkach może zająć konieczność przetoczenia płytek krwi. Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Można również rozważyć modyfikację dawkowania u pacjentów z niedokrwistością. U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu. Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów <500/mm³) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania ruksolitynibu.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania ruksolitynibu w leczeniu włóknienia szpiku zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), dającej objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne. Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.

Działania występujące po przerwaniu leczenia

Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia ruksolitynibem objawy włóknienia szpiku mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przerwali leczenie ruksolitynibem doznając cięższych zdarzeń, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia ruksolitynibem przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.

3.6 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do przyjmowania ruksolitynibu jest:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja.

3.7 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wszystkich stopni zgłaszanych podczas przyjmowania ruksolitynibu należała niedokrwistość (82,4%), małopłytkowość (69,8%) oraz neutropenia (15,6%). Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były wylewy podskórne (21,3%), zawroty głowy (15,0%) i ból głowy (13,9%). Najczęściej występujące odchylenia laboratoryjne podczas przyjmowania ruksolitynibu dotyczyły wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (26,9%), wzrostu aktywności aminotransferazy asparagianowej (19,3%) oraz hipercholesterolemii (16,6%).

W Tab. 9 zestawiono działania niepożądane występujące często i bardzo często, obserwowane w populacji pacjentów przyjmujących ruksolitynib w badaniu COMFORT-I i COMFORT-II.

Po przerwaniu leczenia u pacjentów może wystąpić nawrót objawów włóknienia, takich jak uczucie zmęczenia, ból kości, gorączka, świąd, nocne poty, objawowe powiększenie śledziona i utrata masy ciała. W badaniach klinicznych całkowity wynik w punktowej skali występowania objawów włóknienia szpiku stopniowo powracał do wartości wyjściowych w ciągu 7 dni od przerwania leczenia.

Tab. 9. Działania niepożądane wraz z częstością występowania zgłaszane podczas terapii ruksolitynibem podczas badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II (Źródło: ChPL Jakavi®⁴⁷).

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie* (%)	Stopień 3/4* (%)	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia układu moczowego	12,3	1,0	Bardzo często
Półpasiec	4,3	0,3	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	82,4	42,5	Bardzo często
Małopłytkowość	69,8	11,3	Bardzo często
Neutropenia	15,6	6,6	Bardzo często

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie* (%)	Stopień 3/4* (%)	Kategoria częstości
Krwawienie (wszelkie krwawienia, w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	32,6	4,7	Bardzo często
Krwawienie śródczaszkowe	1,0	1,0	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	5,0	1,3	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Przyrost masy ciała	10,0	1,3	Bardzo często
Hipercholesterolemia	16,6	0	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	15,0	0,3	Bardzo często
Ból głowy	13,9	0,5	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Wzdęcia z oddawaniem gazów	2,9	0	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	26,9	1,3	Bardzo często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	19,3	0	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wylewy podskórne	21,3	0,3	Bardzo często

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie* (%)	Stopień 3/4* (%)	Kategoria częstości
Częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często: $\geq 1/10$ często: $\geq 1/100, < 1/10$			
* Nasilenie działań niepożądanych wg CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events): stopień 1- łagodne stopień 2 – umiarkowane stopień 3 – ciężkie stopień 4 – zagrażające życiu			

3.8 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu we wskazaniu mielofibroza

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tab. 10. Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu (Jakavi®) w populacji pacjentów chorych na mielofibrozę.

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania
Opublikowane randomizowane badania kliniczne						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania
Nieopublikowane badania kliniczne w toku						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BAT (ang. *best available therapy*) – najlepsza dostępna terapia
 BID – dwa razy dziennie
 OD – raz dziennie

4 Komparatory

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 11. Terapia BAT, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II, uporządkowana wg kodu ATC (źródło: Harrison 2012⁵⁵).

Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█
[REDACTED]	█	█

Tab. 12. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów.⁶³

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

4.1 Hydroksymocznik

W chwili obecnej hydroksymocznik jest jedynym lekiem zarejestrowanym w Europie we wskazaniu idiopatyczna mielofibroza (pierwotne włóknienie szpiku). Lek ten nie jest jednak zarejestrowany w leczeniu mielofibrozy wtórnej.

Opis ruksolitynibu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego HYDROXYCARBAMID TEVA®.⁶⁷

Nazwa międzynarodowa	Hydroxycarbamidum
Nazwa handlowa	HYDROXYCARBAMID TEVA®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki przeciwnowotworowe L01 XX 05
Postać	kapsułka
Dawka	od 5 do 20 mg/kg mc.
Data dopuszczenia do obrotu	15.01.1973
Podmiot odpowiedzialny	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa tel.: (22) 345 93 00

Hydroksymocznik jest antymetabolitem, cytostatykiem fazowo swoistym, działającym wybiórczo na fazę S cyklu komórkowego. Działanie produktu leczniczego polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydu - enzymu katalizującego przekształcenie rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów, a w konsekwencji na hamowaniu syntezy DNA, bez zahamowania syntezy RNA i białek. Lek także bezpośrednio uszkadza DNA, jako inhibitor odbudowy DNA.

4.1.1 Wskazania

Wskazaniem do stosowania hydroksymocznika są zespoły mieloproliferacyjne takie jak:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML),
- czerwienica prawdziwa z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych,
- nadpłytkowość samoistna (trombocytemia),
- zwłóknienie szpiku (osteomielfibroza).

4.1.2 Dawkowanie

W leczeniu osteomielfibrozy stosuje się dawkę od 5 do 20 mg/kg mc./dobę w leczeniu początkowym, 10 mg/kg mc./dobę w leczeniu podtrzymującym.

Zaleca się przerwanie leczenia hydroksymocznikiem, jeżeli liczba białych krwinek będzie mniejsza niż $2,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie mniejsza niż $100 \times 10^9/l$.

4.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania hydroksymocznika są:

- nadwrażliwość na hydroksymocznik lub na pozostałe składniki produktu,
- ciężkie zahamowanie czynności szpiku, leukopenia (poniżej $2,5 \times 10^9/l$), trombocytopenia (poniżej $100 \times 10^9/l$) lub ciężka niedokrwistość,
- ciąża i okres karmienia piersią.

4.1.4 Działania niepożądane

Zahamowanie czynności szpiku jest działaniem niepożądanym, które powoduje konieczność zmniejszenia dawki. Reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują często, rzadko jednak wymagają one zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Poniżej podano możliwe działania niepożądane hydroksymocznika w zależności od częstości występowania, z podziałem na narządy i układy, których dotyczą (Tab. 13). Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki).

U pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu hydroksymocznikiem z powodu zaburzeń mieloproliferacyjnych takich, jak czerwienica prawdziwa lub nadpłytkowość, może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W chwili obecnej nie wiadomo, w jakim stopniu ma to związek z chorobą zasadniczą lub z leczeniem hydroksymocznikiem. W odosobnionych przypadkach, po wieloletniej codziennej terapii podtrzymującej hydroksymocznikiem zaobserwowano występowanie rumienia, zmian zanikowych skóry i paznokci, łuszczenie się skóry, sinoczerwone grudki, łysienie, zmiany skórne przypominające zapalenie skórnomięśniowe, rogowacenie, raka skóry (płaskokomórkowego, podstawnokomórkowego), owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd i przebarwienia skóry i paznokci.

Tab. 13 Działania niepożądane wraz z częstością występowania zgłaszane podczas terapii hydroksymocznikiem (Źródło: ChPL HYDROXYCARBAMID TEVA®).

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Zahamowanie czynności szpiku, leukopenia, zwiększona liczba megaloblastów.

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość. Zahamowanie czynności szpiku kostnego ustępuje z chwilą przerwania leczenia. W trakcie leczenia może wystąpić megaloblastoza, niepoddająca się leczeniu kwasem foliowym ani witaminą B12.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, zaparcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Przemijające zaburzenie czynności kanalików nerkowych, któremu towarzyszy zwiększenie stężenia kwasu moczowego, mocznika i kreatyniny w surowicy.
Rzadko	Utrudnione i bolesne oddawanie moczu.
Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności nerek.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Ostre reakcje ze strony płuc w postaci rozlanych nacieków płucnych, duszności, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko	Bóle głowy, zawroty głowy, dezorientacja, omamy i drgawki.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka grudkowo-plamkowa, rumień twarzy, rumień dłoni i stóp.
Rzadko	Wypadanie włosów.
Bardzo rzadko	Zmiany skórne przypominające zapalenie skórno-mięśniowe, przebarwienia lub zmiany zanikowe skóry i paznokci, owrzodzenia skórne (szczególnie owrzodzenia kończyn dolnych), świąd, rogowacenie, rak skóry (płaskokomórkowy, podstawonokomórkowy), sinoczerwone grudki, łuszczenie się skóry.

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia ogólne	
Niezbyt często	Nudności, wymioty, anoreksja, zapalenie jamy ustnej, gorączka polekowa, dreszcze, złe samopoczucie.
Rzadko	reakcje nadwrażliwości.

4.1.5 Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne

Tab. 14. Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne hydroksymocznika w leczeniu mielofibrozy.

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Metoda badania	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Metoda badania	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

4.2 Pozostałe leki stosowane w leczeniu mielofibrozy

Poniżej przedstawiono charakterystykę leków stosowanych jako najlepsza dostępna terapia (BAT) w badaniu COMFORT-II, które nie są zarejestrowane w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. Opisano po jednym leku z podgrupy wg kodu ATC (Tab. 12). Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem tych leków zestawiono w Tab. 16.

Tab. 15. Pozostałe leki stosowane w mielofibrozie, nie zarejestrowane w przedmiotowym wskazaniu.

Substancja czynna nazwa handlowa	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna nazwa handlowa	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

Substancja czynna nazwa handlowa	Kod ATC	Mechanizm działania	Zarejestrowane wskazanie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna Nazwa handlowa	Najczęściej obserwowane działania niepożądane
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁶¹

Odpowiedź na leczenie u chorych z mielofibrozą w badaniach klinicznych oceniana jest według najnowszych kryteriów ustanowionych przez panel ekspertów z IWG-MRT i ELN w latach 2011-2012.⁸⁰ Ustanowienie kryteriów miało na celu wystandardyzowanie sposobu oceny odpowiedzi na leczenie w badaniach klinicznych preparatów stosowanych w mielofibrozie. Wyznaczono trzy kategorie pozytywnej odpowiedzi: całkowitą remisję (CR – ang. *complete remission*), częściową remisję (PR – ang. *partial remission*) lub poprawę kliniczną (CI – ang. *clinical improvement*). Całkowita i częściowa remisja odnoszą się do remisji histologicznej i hematologicznej. Kategoria odpowiedzi na leczenie, zdefiniowana jako poprawa kliniczna, została rozbudowana i doprecyzowana względem kryteriów z roku 2006⁸¹ celem uwzględnienia dużego wpływu objawów mielofibrozy (anemia, splenomegalia i objawy ogólne) na jakość życia pacjentów.⁸⁰ W celu oceny wpływu leczenia na wielkość śledziony poza podstawowym badaniem fizykalnym zaleca się stosowanie metod obrazowych takich jak rezonans magnetyczny (MRI - ang. *magnetic resonance imaging*) lub tomografia komputerowa (CT – ang. *computed tomography*). Ponadto do oceny wpływu leczenia na jakość życia rekomendowane jest stosowanie kwestionariusza uwzględniającego wpływ leczenia na objawy ogólne takie jak: zmęczenie, zmniejszenie koncentracji, wczesne uczucie sytości, obniżona aktywność, występowanie potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki.⁸⁰ Wszystkie kategorie odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wraz z definicjami wg IWG-MRT i ELN zamieszczono w Tab. 17.

We wstępnie zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących ruksolitynibu, pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ od poziomu bazowego, ocenianego za pomocą obrazowania metodą MRI lub CT. W badaniu I/II fazy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu wykazano, że zmniejszenie objętości śledziony o 35% oceniane za pomocą MRI/CT odpowiada zmniejszeniu długości śledziony o 50% ocenianym w badaniu palpacyjnym, co stanowi kliniczną odpowiedź wg najnowszych kryteriów IWG-MRT i ELN.^{56,80}

Zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% stanowi zastępczy punkt końcowy (surogat), który do tej pory nie był oceniany jako punkt końcowy badania klinicznego. Powiększenie śledziony jest jednym z najważniejszych objawów w fazie pełnoobjawowej mielofibrozy, które wynika z pozaszpikowego krwiotworzenia i negatywnie wpływa na funkcjonowanie i jakość życia chorych. Jak opisano w rozdziale 2.4, splenomegalia

wiąże się z szeregiem powikłań i zaburzeń w tym hematologicznych. W badaniach ruksolitynibu wykazano wpływ zmniejszenia objętości śledziony na istotne punkty końcowe takie jak przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*) i jakość życia. Analiza eksploracyjna wyników badania I/II fazy ruksolitynibu (Verstovsek 2012⁸²) wykazała, że przeżycie całkowite u pacjentów, u których wystąpiło zmniejszeniem długości śledziony o co najmniej 50% było istotnie większe w porównaniu z pacjentami ze zmniejszeniem o co najwyżej 25% (HR=0,22; 95%CI: 0,10; 0,51; p=0,0001). Natomiast wtórna analiza wyników z badania COMFORT-I (Mesa 2011⁸³) wykazała, że zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 10% u stosujących ruksolitynib powodowało istotną poprawę jakości życia względem stanu początkowego zarówno w skali nasilenia zmęczenia, ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wskaźnika nasilenia objawów klinicznych ocenianych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy (MF-SAF) oraz skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (skala PGIC). Poprawa jakości życia była proporcjonalna do stopnia zmniejszenia objętości śledziony. Pierwszorzędowy punkt końcowy w obu badaniach dotyczył więc najważniejszego objawu klinicznego dotyczącego chorych na mielofibrozę, mającego wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe.

Drugorzędowymi punktami końcowymi w odnalezionych badaniach klinicznych były:

- czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$,
- czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$,
- ocena zmiany objawów choroby wg kwestionariusza *Modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form* (MF-SAF), wersja 2.0,
- przeżycie bez progresji choroby,
- przeżycie bez białaczki,
- przeżycie ogólne,
- ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów,
- bezpieczeństwo terapii.

W przeglądzie zostanie także ocenione bezpieczeństwo leczenia ruksolitynibem na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi® oraz danych z odnalezionych badań klinicznych.

Tab. 17. Ujednolicone kryteria odpowiedzi na leczenie mielofibrozy wg *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment* i *European LeukemiaNet* (IWG-MRT i ELN).⁸⁰

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

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

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

Odpowiedź na leczenie

Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.

* zależność od przetoczeń czerwonych krwinek zdefiniowana jako przetoczenie ≥ 6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (PRBC) w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem leczenia dla stężenia Hb < 85 g/l oraz gdy nie występowały krwawienia lub anemia wynikająca z dotychczasowego leczenia. Ponadto ostatnie przetoczenie krwi musi wystąpić co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania.

** kwestionariusz MPN-SAF odnosi się do stopnia nasilenia objawów ogólnych ocenianych przez pacjenta i zawiera pytania dotyczące: zmęczenia, koncentracji, wczesnego uczucia sytości, nieaktywności, potów nocnych, świądu, bólu kości, dyskomfortu w jamie brzusznej, utraty masy ciała, gorączki. Każdy z objawów oceniany jest w skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy wyobraźalny). Wskaźnik nasilenia objawów (TSS) stanowi sumę punktów za poszczególne objawy i wynosi od 0-100.

6 Dotychczasowe finansowanie

W chwili obecnej (22.11.2013) brak jest rekomendacji wydanych przez AOTM, dotyczących produktów leczniczych stosowanych we wskazaniu mielofibroza pierwotna, mielofibroza w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Nie odnaleziono także rekomendacji dotyczących finansowania terapii w leczeniu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.

W chwili obecnej brak jest technologii opcjonalnej, stosowanej w przedmiotowym wskazaniu. Leki stosowane w badaniu COMFORT-II jako najlepsza dostępna terapia (BAT), które są finansowane ze środków publicznych w Polsce wymieniono w Tab. 18.

Talidomid nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Polski, ale jest finansowany w ramach świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia, jako procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid).⁸⁴

Tab. 18. Leki stosowane jako najlepsza dostępna terapia (BAT) w badaniu COMFORT-II, finansowane ze środków publicznych w Polsce.⁸⁵

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
Wykaz produktów leczniczych dostępnych w aptece				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Katalog chemioterapii

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]				

7 Rekomendacje refundacyjne innych agencji HTA

Ruksolitynib otrzymał pozytywną rekomendację do finansowania ze środków publicznych przez kanadyjską agencję *pan-Canadian Oncology Drug Review*⁸⁶ oraz francuską agencję HTA Haute Autorité de Santé (HAS).⁸⁷

Odnaleziono ocenę dodatkowych korzyści terapeutycznych oraz kosztów leczenia ruksolitynibem przeprowadzoną przez niemiecką agencję Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)⁸⁸ zleconą przez Wspólny Komitet Federalny (G-BA – niem. Gemeinsamen Bundesausschusses).⁸⁹ Według IQWiG pacjenci, którzy będą odnosili dodatkową korzyść ze stosowania ruksolitynibu to chorzy z objawami wynikającymi z powiększenia śledziony lub objawami ogólnymi. Oszacowano, że liczba pacjentów z mielofibrozą kwalifikująca się do leczenia ruksolitynibem wyniesie około 1600 rocznie. Koszty terapii ruksolitynibem na pacjenta oszacowano na ok 53,8 tys. euro rocznie.

NICE uznała, że ruksolitynib jest technologią przełomową w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną, w obliczu braku skutecznego sposobu leczenia wśród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych. Mimo potwierdzonej skuteczności, ruksolitynib nie został uznany za efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszą dostępną terapią we wnioskowanym wskazaniu i nie uzyskał pozytywnej rekomendacji.⁹⁰

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) odrzucił wniosek o wpisanie na listę Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) ruksolitynibu stosowanego u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego wg skali prognostycznej IPSS/DIPSS ze względu na zbyt wysoki wskaźnik ICER.⁹¹ Producent leku zadeklarował dalszą współpracę z PBAC w celu wypracowania możliwości udostępnienia leku pacjentom.⁹²

Streszczenie rekomendacji przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Rekomendacje do finansowania ze środków publicznych Jakavi®.

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
pan-Canadian Oncology Drug Review ⁸⁶	styczeń 2013	<p>Rekomenduje się finansowanie terapii ruksolitynibem pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej leku do akceptowalnego poziomu. Ruksolitynib powinien być finansowany w populacji chorych z pośrednim-2 i wysokim ryzykiem zgonu wg sytemu prognostycznego DIPSS-Plus lub u pacjentów z objawową splenomegalią. Ponadto ruksolitynib zalecany jest u pacjentów nie stosujących wcześniej żadnej terapii lub u których wcześniejsze leczenie nie przyniosło efektu oraz z co najwyżej 3 trzema punktami w skali ECOG.</p> <p>Rekomendację uzasadniono korzyścią kliniczną netto podczas stosowania ruksolitynibu, wynikającą z poprawy jakości życia i objawów związanych z mielofibrozą. W chwili obecnej możliwości leczenia są ograniczone w tej grupie pacjentów. Ruksolitynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią, będącą kontrolą w badaniu COMFORT-II, nie może być uznany za efektywny kosztowo przy cenie przedłożonej przez wnioskodawcę.</p>
HAS ⁸⁷	styczeń 2013	<p>Rada rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych ze środków publicznych stosowanych w szpitalach we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym. Proponowana wartość refundacji – 100%. Rada uznała, że stosowanie ruksolitynibu przyniesie umiarkowaną (poziom III) rzeczywistą korzyść u pacjentów ze splenomegalią i objawami ogólnymi będącymi następstwem mielofibrozy pierwotnej lub wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Wielkość populacji, kwalifikującej się do leczenia ruksolitynibem oszacowano na 500 pacjentów rocznie.</p>

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
IQWiG/G-BA ^{88,89}	marzec 2013	<p>Wspólny Komitet Federalny (G-BA) na podstawie oceny IQWiG ustalił zakres dodatkowych korzyści terapeutycznych oraz liczbę pacjentów, u których te korzyści wystąpią podczas leczenia ruksolitynibem. Pacjentami, którzy będą odnosili dodatkową korzyść ze stosowania ruksolitynibu będą chorzy z objawami związanymi z powiększeniem śledziony lub objawami ogólnymi. Według oszacowań producenta leku liczba pacjentów objęta ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym, dla których istnieje znacząca terapeutyczna korzyść z leczenia ruksolitynibem może zostać oszacowana jako całkowita populacja pacjentów chorujących na mielofibrozę, pomniejszona o odsetek pacjentów z liczbą płytek krwi < 50 000/mm³ i wynosi około 1500 pacjentów. Odsetek pacjentów z ostrą/ciężką trombocytopenią nie został włączony przez wnioskodawcę jako część populacji docelowej dla terapii ruksolitynibem, ponieważ stosunek korzyści i ryzyka u tych pacjentów może się okazać potencjalnie niekorzystny. Według IQWiG, liczba płytek krwi < 50 000/mm³ nie stanowi czynnika ograniczającego liczebność populacji docelowej. Wielkość populacji docelowej będzie bliższa wartości 1880 pacjentów rocznie. Ostatecznie G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 1600 a koszty terapii ruksolitynibem na pacjenta wyniosą ok 53,8 tys. euro rocznie.⁸⁸</p>
NICE ⁹⁰	czerwiec 2013	<p>Nie rekomendowane jest stosowanie ruksolitynibu w leczeniu splenomegalii lub jej objawów u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku i wtórnym włóknieniem szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.</p> <p>Rada uznała, że z powodu braku skutecznej terapii w leczeniu splenomegalii u chorych z mielofibrozą, ruksolitynib będzie stanowił pierwszą linię leczenia u tych chorych. Rada stwierdziła, że ruksolitynib jest skuteczny w zmniejszaniu objętości śledziony i objawów związanych z mielofibrozą. Stosowanie ruksolitynibu może wiązać się z poprawą przeżycia pacjentów. Jednak lek nie może być uznany za efektywny kosztowo w porównaniu do standardowej terapii w leczeniu splenomegalii i objawów związanych z mielofibrozą pierwotną i wtórną. Evidence Review Group (ERG) oszacowała, że ICER prawdopodobnie jest bliższy wartości 149 tys. funtów za QALY w porównaniu do 74 tys. za QALY oszacowanego przez wnioskodawcę.</p>

Agencja HTA/organizacja	Data publikacji	Treść rekomendacji/opinii/zalecenia
PBAC ⁹¹	lipiec 2013	<p>Rada odrzuciła wniosek o umieszczenie ruksolitynibu w ramach listy Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) ze względu na zbyt wysoką wartość parametru ICER. Wnioskowane było stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego i wysokiego wg skali prognostycznej IPSS/DIPSS. PBAC uznał, że tak zdefiniowana populacja pozwoli na stosowanie leku również u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-1, która nie była włączana do badań klinicznych ruksolitynibu. Przedstawiony przez wnioskodawcę ICER w zakresie 45 000 – 75 000 dolarów australijskich uznano za znacznie niedoszacowany. Było to wynikiem założenia, że w populacji objętej wnioskiem będzie występowała taka sama inkrementalna korzyść jak w populacji pacjentów z badań klinicznych o gorszej prognozie. PBAC uznaje, że ruksolitynib jest zaawansowaną terapią dla pacjentów z mielofibrozą o gorszej prognozie i/lub objawami ogólnymi, nie poddającymi się leczeniu przy wykorzystaniu dotychczas stosowanej terapii. Producent leku zadeklarował dalszą współpracę z PBAC w celu wypracowania możliwości udostępnienia produktu Jakavi® pacjentom z mielofibrozą pierwotną i wtórną.⁹²</p>
<p>*Skala sprawności ECOG – skala sprawności wg. Eastern Cooperative Oncology Group.</p>		

8 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (Jakavi®) w leczeniu pierwotnego włóknienia szpiku oraz wtórnego włóknienia szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS.

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości.”

Populacja docelowa kwalifikująca się do leczenia ruksolitynibem będzie wyznaczona z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

W Tab. 20 przedstawiono strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	pacjenci z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego
Interwencja	ruksolitynib
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo • najlepsza dostępna terapia (BAT), którą stanowiły brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów
Analiza kliniczna	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas trwania redukcji objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas do uzyskania redukcji objętości śledziony $\geq 35\%$, • ocena objawów choroby, • przeżycie bez progresji choroby, • przeżycie bez białaczki, • przeżycie ogólne, • ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów, • bezpieczeństwo.
Analiza ekonomiczna	<ul style="list-style-type: none"> • koszt całkowity terapii (zł), • lata życia skorygowane o jakość (QALY), • efektywność kosztowa (zł/QALY).

Wpływ na budżet

- wpływ na budżet płatnika publicznego,
- wpływ na wydatki pacjentów z tytułu współpłacenia za leki,
- organizacja systemu ochrony zdrowia,
- aspekty etyczne i społeczne.

SPIS TABEL

Tab. 1. Histologiczne fazy mielofibrozy.....	13
Tab. 2. Kryteria diagnostyczne rozpoznania pierwotnej mielofibrozy wg WHO.	16
Tab. 3. Kryteria diagnostyczne rozpoznania mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) i nadpłytkowości samoistnej (PET-MF) wg <i>Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)</i>	17
Tab. 4. Terapia lekowa w leczeniu mielofibrozy wg wytycznych <i>European Leukemia Net</i>	21
Tab. 5. Wytyczne leczenia mielofibrozy przygotowane przez brytyjskich ekspertów i komitet ds. standardów w hematologii (<i>British Committee for Standards in Haematology</i>).	22
Tab. 6. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.....	24
Tab. 7. Niekorzystne czynniki rokownicze chorych na mielofibrozę uwzględniane w systemach prognostycznych IPSS, DIPSS oraz DIPSS-Plus.	25
Tab. 8. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemów prognostycznych IPSS i DIPSS-Plus.	25
Tab. 9. Działania niepożądane wraz z częstością występowania zgłaszane podczas terapii ruksolitynibem podczas badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II (Źródło: ChPL Jakavi®).....	31
Tab. 10. Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu (Jakavi®) w populacji pacjentów chorych na mielofibrozę.	35
Tab. 11. Terapia BAT, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II, uporządkowana wg kodu ATC (źródło: Harrison 2012).	39
Tab. 12. Najczęściej stosowane leki w praktyce klinicznej w leczeniu mielofibrozy w Polsce wg opinii ekspertów.	39
Tab. 13. Działania niepożądane wraz z częstością występowania zgłaszane podczas terapii hydroksymocznikiem (Źródło: ChPL HYDROXYCARBAMID TEVA®).....	41
Tab. 14. Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne hydroksymocznika w leczeniu mielofibrozy.	44
Tab. 15. Pozostałe leki stosowane w mielofibrozie, nie zarejestrowane w przedmiotowym wskazaniu.....	47
Tab. 16. Działania niepożądane związane ze stosowaniem leków stosowanych w leczeniu mielofibrozy, nie zarejestrowanych w tym wskazaniu.	50
Tab. 17. Ujednolicone kryteria odpowiedzi na leczenie mielofibrozy wg <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> i <i>European LeukemiaNet (IWG-MRT i ELN)</i>	54
Tab. 18. Leki stosowane jako najlepsza dostępna terapia (BAT) w badaniu COMFORT-II, finansowane ze środków publicznych w Polsce.	59
Tab. 19. Rekomendacje do finansowania ze środków publicznych Jakavi®.....	66
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	69

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Masywne powiększenie objętości śledziony u pacjenta z mielofibrozą (źródło: NICE).....	14
Ryc. 2. Krzywe przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu DIPSS (źródło: Passamonti 2010).....	26

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Krzakowski M, Dziadziuszko R, Fijuth J, Herman K, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 rok. Tom 2. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 18.11.2013]
- ² Homenda W, Hellman A. Epidemiologia przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych w województwie śląskim w latach 1994 – 1998. *Acta Haematologica Polonica* 2003;43:419-31.
- ³ McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol.* 1997 Nov;15(4):173-89.
- ⁴ Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.* 1999 May;61(1):10-5.
- ⁵ EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Plitidepsin for the treatment of primary myelofibrosis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/03/WC500102724.pdf [dostęp 18.11.2013]
- ⁶ EMA. Public summary of opinion on orphan designation. Pomalidomide for the treatment of primary myelofibrosis http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095704.pdf [dostęp 18.11.2013]
- ⁷ Raport Orphanet http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp 18.11.2013].
- ⁸ Passamonti F, Rumi E, Pungolino E et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American journal of medicine.* 2004, 117 (10):755-761.
- ⁹ Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *International Journal of Hematology.* 2010, 91 (2):165-173
- ¹⁰ Quintas-Cardama A, Vaddi K, Liu P et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2010;115:3109-17.
- ¹¹ Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:385-93.
- ¹² Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790.
- ¹³ Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2009; 59 (3):171-191.
- ¹⁴ Kyrzcz-Krzemień S, Helbig G. Pierwotne włóknienie szpiku – istotne postępy diagnostyczne i terapeutyczne. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 257–264
- ¹⁵ Ahmed A, Chang CC (2006) Chronic idiopathic myelofibrosis: clinicopathologic features, pathogenesis, and prognosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 130 (8):1133-1143.

- ¹⁶ Sędzimirska M. Samositne zwłóknienie szpiku. *Acta Haematologica Polonica* 2007, 38, Nr 2, str. 153–162.
- ¹⁷ Hoffman R, Rondelli D (2007) Biology and treatment of primary myelofibrosis. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 346-354.
- ¹⁸ Le Bousse-Kerdiles MC, Martyre MC, Samson M (2008) Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw* 19 (2):69-80.
- ¹⁹ Visani G, Finelli C, Castelli U et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990;75:4-9.
- ²⁰ Thiele J (2009) Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disease. *American Journal of Clinical Pathology* 132 (2):261-280.
- ²¹ Abdel-Wahab OI, Levine RL (2009) Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annual Review of Medicine* 60 233-245.
- ²² Scherber RM, Mesa RA (2011) Relevance of Weight Loss, Splenomegaly, and Hypocholesterolemia in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms—Implications for a JAK2 Inhibitor Era. *US Oncology & Hematology* 7 (1):61-63.
- ²³ Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000; 342 (17):1255-1265.
- ²⁴ Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na 2010 rok. *Medycyna Praktyczna*. Kraków 2010.
- ²⁵ Mesa RA, Tefferi A. Emerging drugs for the therapy of primary and post essential thrombocythemia, post polycythemia vera myelofibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009;14:471-9.
- ²⁶ Rupoli S, Da Lio L, Sisti S et al. Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol* 1994;68:205-12.
- ²⁷ Mesa RA (2007) Navigating the evolving paradigms in the diagnosis and treatment of myeloproliferative disorders. *Hematology American Society of Hematology Education Program* 355-362.
- ²⁸ Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:4030-6.
- ²⁹ Lewndowski K. Diagnostyka różnicowa przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych Philadelphia-ujemnych. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 1, 59–70
- ³⁰ Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood*. 2011 Jul 14;118(2):401-8.
- ³¹ Morel P, Duhamel A, Hivert B et al. Identification during the follow-up of time-dependent prognostic factors for the competing risks of death and blast phase in primary myelofibrosis: a study of 172 patients. *Blood*. 2010; 115 (22):4350-4355.
- ³² Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A (2005) Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 105 (3):973-977.
- ³³ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Single Technology Appraisal (STA). Ruxolitinib (Jakavi) for the treatment of primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis and post-essential thrombocythaemia myelofibrosis. Manufacturer Submission. Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/62723/62723.pdf> [dostęp: 22.11.2013]
- ³⁴ Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4:33-40.

- ³⁵ Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008;22:437-438.
- ³⁶ Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005; 90 (8):1128-1132.
- ³⁷ Manoharan A, Horsley R, Pitney WR. The reticulin content of bone marrow in acute leukaemia in adults. *Br J Haematol*. 1979 Oct;43(2):185-90.
- ³⁸ Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761-70.
- ³⁹ Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(4):453-71.
- ⁴⁰ National Cancer Institute (NCCN). Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment (PDQ®). Primary Myelofibrosis. Źródło: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloproliferative/HealthProfessional/page4> [dostęp: 25.11.2013]
- ⁴¹ Wróbel T. Współczesne leczenie pierwotnej mielofibrozy. *Acta Haematologica Polonica*;43 (2a): 107–112.
- ⁴² Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai J, Simon M, Plantier I, Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996; 88: 1013– 1018.
- ⁴³ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113 (13):2895-2901.
- ⁴⁴ Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010; 115 (9):1703-1708.
- ⁴⁵ Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, 29 (4):392-397.
- ⁴⁶ Barosi G, Viarengo G, Pecci A et al. Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34+ cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2001; 98: 3249-3255.
- ⁴⁷ Jakavi®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu> [dostęp: 18.11.2013]
- ⁴⁸ Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Prawo w Farmacji*. Tom 65, nr 1, 2009.
- ⁴⁹ European Commission: Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities* 2000, L 18/1.
- ⁵⁰ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment of chronic idiopathic myelofibrosis. EMA/COMP/488810/2008 Rev.2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006080.pdf [dostęp: 25.11.2013]
- ⁵¹ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation (R)-3-(4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-3-cyclopentylpropanenitrile phosphate for the treatment

of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocythaemia. EMA/COMP/95887/2009 Rev.2
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006067.pdf [dostęp: 18.11.2013]

⁵² Food And Drug Administration. Jakafi®. Summary Review.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000SumR.pdf [dostęp: 25.11.2013]

⁵³ Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jakinibs: a new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Aug;12(4):464-70.

⁵⁴ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799-807.

⁵⁵ Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787-98.

⁵⁶ Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.

⁵⁷ Asian Phase II Study of INC424 in Patients With Primary Myelofibrosis (MF), Post-PV MF or Post-ET MF.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392443> [dostęp: 22.11.2013]

⁵⁸ Ruxolitinib (INCB018424) in Subjects With Primary Myelofibrosis, Post Essential Thrombocythemia-myelofibrosis and Post Polycythemia Vera-myelofibrosis.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348490> [dostęp: 22.11.2013]

⁵⁹ INC424 for Patients With Myelofibrosis, Post Polycythemia Myelofibrosis or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (MACS1632/2254).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01493414> [dostęp: 22.11.2013]

⁶⁰ JAK2 Inhibitors RUXOLITINIB in Patients With High or Intermediate Risk Primary or Secondary Myelofibrosis Eligible for Allogeneic Stem Cell Transplantation: a Prospective Multicentric Phase II Study.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01795677?term=ruxolitinib&rank=37> [dostęp: 22.11.2013]

⁶¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

⁶² Controlled Myelofibrosis Study With Oral Janus-associated Kinase (JAK) Inhibitor Treatment-II: The COMFORT-II Trial. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00934544> [dostęp: 18.11.2013]

⁶³ Opinia uzyskana na spotkaniu ekspertów poprzedzonym ankietą (metoda Delphi panel) w dniu 22 czerwca 2012, Warszawa. [redacted]

⁶⁴ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Appendix G -Professional organisation statement template. Royal College of Pathologists and British Society for Haematology. Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/62739/62739.pdf> [dostęp: 25.11.2013]

⁶⁵ National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Appendix G -Professional organisation statement template. Royal College of Physicians. Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/62740/62740.pdf> [dostęp: 25.11.2013]

⁶⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Myelofibrosis (splenomegaly, symptoms) - ruxolitinib: appraisal consultation document. Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/304/Consultation/DraftGuidance> [dostęp: 26.11.2013]

⁶⁷ HYDROXYCARBAMID TEVA®. Charakterystyka produktu leczniczego.
<http://www.urpl.gov.pl/drugs/2804602> [dostęp: 31.01.2013]

- ⁶⁸ Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M, Cervantes F (2010) Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Annals of Hematology* 89 (12):1233-1237.
- ⁶⁹ Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol.* 1988 Oct;41(4):375-81.
- ⁷⁰ Löfvenberg E, Wahlin A, Roos G, Ost A. Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. *Eur J Haematol.* 1990 Jan;44(1):33-8.
- ⁷¹ Thromboreductin®. Ulotka dla pacjenta. Źródło: <http://onkologia-online.pl/medicine/show/419,thromboreductin%C2%AE> [dostęp: 22.11.2013]
- ⁷² Encorton®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://leki-informacje.pl/> [dostęp: 22.02.2013]
- ⁷³ Eprex®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://leki-informacje.pl> [dostęp: 27.02.2013]
- ⁷⁴ Thalidomide Celgene®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 22.11.2013]
- ⁷⁵ Mercaptopurinum VIS 50®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://leki.urpl.gov.pl> [dostęp: 22.11.2013]
- ⁷⁶ Roferon-A®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/roferon_6_.pdf [dostęp: 22.11.2013]
- ⁷⁷ Cytarabine Kabi®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 22.11.2013]
- ⁷⁸ Alkeran®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://onkologia-online.pl/> [dostęp: 22.11.2013]
- ⁷⁹ Baza leków portalu Medycyna Praktyczna. Prednizon (opis profesjonalny). Źródło: http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=681 [dostęp: 22.11.2013]
- ⁸⁰ Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013 Aug 22;122(8):1395-8.
- ⁸¹ Tefferi A, Barosi G, Mesa RA International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006 Sep 1;108(5):1497-503
- ⁸² Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood.* 2012 Aug 9;120(6):1202-9. doi: 10.1182/blood-2012-02-414631.
- ⁸³ Mesa R, Gotlib J, Gupta V et al. Associations Between Improvements in Myelofibrosis (MF) Symptoms and Quality of Life Measures With Splenomegaly Reduction in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of the JAK1 and JAK2 Inhibitor Ruxolitinib Versus Placebo in Patients With MF. Abstract 3842. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology San Diego, California December 10–13, 2011.
- ⁸⁴ Zarządzenie Nr 102/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- ⁸⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32785> [dostęp: 19.11.2013]

⁸⁶ pCODR Expert Review committee (pERC). Final recommendation. Ruxolitinib. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavimyelofibro-fn-rec.pdf> [dostęp: 25.11.2013].

⁸⁷ Haute Autorité de Santé. JAKAVI - CT 12530 - English version. źródło: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359739/en/jakavi?xtmc=&xtr=1 [dostęp: 22.11.2013]

⁸⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ruxolitinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V źródło: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-142/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf> [dostęp: 25.11.2013]

⁸⁹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib . źródło: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf [dostęp: 25.11.2013]

⁹⁰ National Institute for Health and Care Excellence. TA289 Myelofibrosis (splenomegaly, symptoms) - ruxolitinib: guidance. Źródło: <http://guidance.nice.org.uk/TA289/Guidance/pdf/English> [dostęp: 21.11.2013]

⁹¹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document. Ruxolitinib, tablets, 5 mg, 15 mg and 20 mg, Jakavi®. July 2013. źródło: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/ruxolitinib-psd-07-2013.pdf> [dostęp: 22.11.2013]

⁹² Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). July 2013 PBAC Outcomes - 1st Time Decisions Not to Recommend. źródło: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/first-time-not-to-recommend.pdf> [dostęp: 22.11.2013]