

Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie

Analiza kliniczna



Warszawa

2013

[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]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	12
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	19
2 CEL ANALIZY	20
3 METODYKA	21
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	21
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	22
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	24
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	24
3.5 Metody syntezy danych.....	25
4 WYNIKI	27
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	27
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	30
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	32
4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	37
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	37
4.2.4 Opis populacji.....	40
4.2.5 Opis punktów końcowych	43
4.2.6 Skuteczność ruksolitynibu	48
4.2.6.1 Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	48
4.2.6.1 Nasilenie objawów klinicznych (TSS MFSAF v 2.0)	52
4.2.6.2 Czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	52
4.2.6.3 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	53
4.2.6.4 Przeżycie wolne od progresji choroby.....	53
4.2.6.5 Przeżycie wolne od białaczki	53
4.2.6.6 Przeżycie całkowite.....	54
4.2.6.7 Niezależność od przetoczeń krwi	55

4.2.6.8	Jakość życia.....	56
4.2.6.8.1	EORTC QLQ-C30.....	56
4.2.6.8.2	FACT-Lym.....	58
4.2.6.8.3	Skala nasilenia zmęczenia PROMIS	59
4.2.6.8.4	Skala ogólnego wrażenia zmiany stanu PGIC	60
4.2.7	Bezpieczeństwo ruksolitynibu.....	60
4.2.7.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	60
4.2.7.2	Poważne zdarzenia niepożądane	61
4.2.7.3	Zaburzenia krwi i układu chłonnego.....	64
4.2.7.4	Zaburzenia układu pokarmowego.....	67
4.2.7.5	Zaburzenia układu nerwowego	70
4.2.7.6	Zaburzenia układu oddechowego	72
4.2.7.7	Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	74
4.2.7.8	Zaburzenia ogólne	76
4.2.8	Wyniki obserwacji długoterminowych	79
4.2.8.1	Skuteczność	79
4.2.8.1.1	Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	79
4.2.8.1.2	Czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	80
4.2.8.1.3	Przeżycie całkowite	81
4.2.8.1.4	Jakość życia.....	84
4.2.8.2	Bezpieczeństwo	84
4.2.8.2.1	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	84
4.2.8.2.1	Hematologiczne zdarzenia niepożądane.....	85
4.2.8.2.2	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane.....	88
4.2.8.2.3	Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu	91
4.2.8.2.4	Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem.....	92
4.2.9	Informacje z EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa ruksolitynibu.....	93
5	OGRANICZENIA ANALIZY	94
6	DYSKUSJA	96
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody	96
6.2	Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	97

6.3 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	97
6.4 Skuteczność praktyczna	101
6.5 Wyniki innych analiz	102
6.6 Wyniki z doniesień konferencyjnych	109
7 WNIOSKI	124
8 ANEKS	126
8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności ruksolitynibu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 29.11.2013.	126
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności ruksolitynibu w bazie EMBASE na dzień 29.11.2013.	127
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności ruksolitynibu w bazie Cochrane na dzień 29.11.2013.	128
8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	129
8.5 Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS- ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>).....	130
8.6 System prognostyczny opracowany przez Dupriez	131
8.7 Kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą wg <i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i> i <i>European LeukemiaNet</i> (IWG-MRT i ELN)	132
8.8 Kwestionariusz MFSAF v2.0	136
8.9 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.....	137
8.10 Kwestionariusz FACT-Lym	139
8.11 Skala nasilenia zmęczenia PROMIS (PROMIS Fatigue Scale).....	142
8.12 Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu Zdrowia w Ocenie Pacjenta (PGIC) 143	
8.13 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 144	
8.14 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących ruksolitynibu	148
8.15 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia....	149
8.16 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących ruksolitynibu	150

8.17	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	151
8.18	Randomizowane badania kliniczne w toku dotyczące ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com).	153
8.19	Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy	156
8.20	Kryteria oceny według GRADE.....	158
8.21	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	160
SPIS TABEL.....		162
SPIS RYCIN.....		164
PIŚMIENNICTWO.....		166

SKRÓTY I AKRONIMY

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

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

trial)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
TOI	suma punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania oraz podskali LymS kwestionariusza FACT-Lym (ang. <i>Trial Outcome Index</i>)
TSS	wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (ang. <i>Total Symptom Score</i>)

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

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

Jedyną metodą skutecznej terapii jest transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych, ale przeznaczona jest dla bardzo wąskiej grupy pacjentów i wiąże się ze wysoką śmiertelnością. Szacowny odsetek zgonów po przeszczepie szpiku kostnego 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. Z kolei, terapia lekowa, z uwagi na brak skutecznego leczenia przyczynowego, rozważana jest dopiero w przypadku obecności objawowej niedokrwistości i/lub splenomegalii. Szerokie spektrum ciężkich i wyniszczających objawów (niedokrwistość, zakrzepica, splenomegalia i objawy ogólne, takie jak zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka, poty nocne, bóle kostne) wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów. Główną przyczyną zgonu chorych na mielofibrozę jest transformacja choroby do ostrej białaczki, która występuje u około 20% chorych po około 10 latach trwania choroby.

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

Cel opracowania

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

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu (Jakavi®) w terapii mielofibrozy pierwotnej i mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach ruksolitynibu była ocena odpowiedzi na leczenie, zdefiniowana jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% do 24 tyg. badania COMFORT-I i do 48 tyg. badania COMFORT-II, odpowiadająca poprawie klinicznej wg kryteriów grupy roboczej ds. badań i leczenia mielofibrozy IWG-MRT i ELN (ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*, ang. *European LeukemiaNet*). Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu COMFORT-I były - zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$ do 24 tyg. badania, mierzonego za pomocą specyficznego dla choroby kwestionariusza (MFSAF v2.0.); zmiana wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) do 24 tyg. leczenia; przeżycie całkowite (OS); ocena bezpieczeństwa terapii, a w badaniu COMFORT-II - czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; przeżycie wolne od białaczki (LFS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS); ocena bezpieczeństwa te-

rapii. Eksploracyjnymi punktami końcowymi w obu badaniach była ocena jakości życia oraz niezależność od transfuzji krwi w badaniu COMFORT-I.

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

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

- pierwszorzędnego punktu końcowego, określonego jako zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ do 24 tyg. terapii (RR=64,6; 95%CI: 9,1; 459,6),
- drugorzędowego punktu końcowego, określonego jako zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$, mierzonego za pomocą chorobowo specyficznego kwestionariusza MFSAF v 2.0 (RR=8,66; 95%CI: 4,35; 17,25).

Zmniejszenie objętości śledziony, o co najmniej 35%, zaobserwowano od 12 tyg. terapii ruksolitynibem. Odpowiedź na leczenie była długotrwała – zmniejszenie objętości śledziony stwierdzono u 67% (95%CI: 46,4; 81,1) pacjentów po 48 i więcej tyg. terapii. W grupie placebo zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ do 24 tyg. W grupie placebo odpowiedź na leczenie wystąpiła tylko u jednego pacjenta (0,7%).

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (w horyzoncie czasowym badania zmarło mniej niż 50% pacjentów w obu grupach). Przeżycie całkowite po medianie okresu obserwacji wynoszącej 32 tyg. nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy terapią ruksolitynibem a placebo (HR=0,67; 95%CI: 0,30; 1,50). Po rozszerzonym okresie obserwacji badania COMFORT-I (mediana 51 tyg. i 102 tyg.) wykazano, że terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego po 51 tyg. i 102 tyg. (odpowiednio HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98; i HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,95) oraz tendencją do zwiększania przeżycia całkowitego po 3-letnim okresie obserwacji (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03; p=0,067)

Analiza eksploracyjnych punktów końcowych, dotyczących jakości życia, wykazała poprawę w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem, ocenianą za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Istotną różnicę na korzyść ruksolitynibu stwierdzono we wszystkich domenach (p<0,001) poza funkcjonowaniem kognitywnym (p=0,06). Stwierdzono również poprawę w odniesieniu do odczucia zmęczenia (PROMIS Fatigue Scale), gdzie różnica między grupami była znamienna na korzyść ruksolitynibu (p<0,0001). Pacjenci leczeni ruksolitynibem znacząco częściej udzielali odpowiedzi wskazujących na poprawę stanu ogólnego (skala PGIC), niż pogorszenia, w porównaniu z grupą otrzymujących placebo (p<0,0001).

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

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

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

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

Zebrane dowody wskazują na przewagę ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) pod względem istotnie większego prawdopodobieństwa wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ zarówno w 24 tyg. terapii (RR=45,8; 95%CI: 2,9; 733,2; drugorzędowy punkt końcowy) jak i w 48 tyg. terapii (RR=40,8; 95%CI: 2,54; 653,8; pierwszorzędowy punkt końcowy).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 12,3 tyg. (12,1-14,4) w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib. W grupie BAT odpowiedź na leczenie zaobserwowano tylko u jednego pacjenta po 12 tyg. leczenia. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta w horyzoncie czasowym badania COMFORT-II. Przeżycie wolne od progresji choroby po 48 tyg. obserwacji nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą ruksolitynib a BAT (HR=0,81; 95%CI: 0,47; 1,39). Ryzyko transformacji białaczkowej nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami przyjmującymi ruksolitynib a BAT (HR=0,65; 95%CI: 0,18; 2,31).

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w horyzoncie czasowym badania, ze względu na $> 50\%$ przeżycie pacjentów. Przeżycie całkowite nie różniło się pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą BAT, zarówno po 48 tyg. obserwacji (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49) jak i po rozszerzonym okresie obserwacji o medianie 61,1 tyg. (HR=1,01; 95%CI: 0,32; 3,24). Wyniki z przedłużonej fazy badania COMFORT-II (mediana obserwacji 112 tyg.) wykazały, że leczenie ruksolitynibem może mieć korzystny wpływ na przeżycie całkowite w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (HR=0,52; 95%CI: 0,27; 1,00). Po 3-letnim okresie obserwacji wykazano, że leczenie ruksolitynibem istotnie zwiększało przeżycie pacjentów w porównaniu do terapii BAT (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85).

Analiza eksploracyjnego punktu końcowego dotyczącego oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 wykazała poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza

sza oraz podskali dotyczącej funkcjonowania i objawów choroby w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem. Terapia ruksolitynibem wiązała się również z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. W grupie pacjentów leczonych BAT stwierdzono pogorszenie jakości życia względem stanu początkowego.

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

Wyniki skuteczności praktycznej

Odnalezione opracowanie i doniesienia konferencyjne dotyczące skuteczności praktycznej ruksolitynibu były zgodne z wynikami badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II. Wykazano skuteczność ruksolitynibu zarówno w ograniczaniu splenomegalii jak i objawów ogólnych związanych z mielofibrozą. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu był podobny do obserwowanego w randomizowanych próbach klinicznych.

Wyniki innych analiz

Długoterminowa obserwacja pacjentów (N=153; mediana obserwacji 32 mies.) włączonych do badania klinicznego I/II fazy, w jednym z ośrodków wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z historyczną grupą kontrolną wiązało się ze zwiększeniem przeżycia całkowitego zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i w subpopulacji o wysokim ryzyku wg systemu prognostycznego IPSS (odpowiednio HR=0,58; 95%CI: 0,39; 0,85; i HR=0,50; 95%CI: 0,31; 0,81). W subpopulacji z grupy ryzyka pośredniego-2 wg IPSS nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną, pod względem przeżycia całkowitego (HR=0,85; 95%CI: 0,43; 1,71).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono dwa przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności ruksolitynibu, w tym przegląd przygotowany przez kanadyjską agencję *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR). Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się wyłącznie do skuteczności ruksolitynibu. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii mielofibrozy opisano szerzej w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego w odniesieniu do Jakavi®.

W odnalezionych opracowaniach wtórnych wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo jak i najlepszą dostępną terapią (BAT) wiązało się z istotnym zmniejszeniem objętości śledziony. Leczenie ruksolitynibem w porównaniu z

placebo wiązało się ze zmniejszeniem wskaźnika nasilenia objawów klinicznych. Pierwotna analiza wyników badań nie wykazała istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym w grupie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo jak i BAT. Po rozszerzonym okresie obserwacji (mediana 51 tyg.) wykazano istotną przewagę ruksolitynibu wobec placebo pod względem przeżycia całkowitego (HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98; p=0,04). Pod względem bezpieczeństwa terapia ruksolitynibem wiązała się z większą częstością zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia. Częstość przerwania terapii lub zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupami kontrolnymi.

Wnioski

Wyniki dwóch prób klinicznych III fazy z grupą kontrolną dowiodły, że terapia ruksolitynibem wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem objętości śledziony o co najmniej 35% zarówno w porównaniu z placebo jak i najlepszą dostępną terapią (BAT) niezależnie od podtypu choroby (mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej) lub obecności mutacji *V617F* w kinazie JAK2. Zmniejszenie objętości śledziony podczas leczenia ruksolitynibem następowało w 12 tyg. terapii i było długotrwałe – odpowiedź na leczenie stwierdzono u 67% pacjentów leczonych przez co najmniej 48 tyg. lub więcej w badaniu COMFORT-I i u 80% pacjentów po medianie obserwacji 12 mies. w badaniu COMFORT-II.

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów związanych z chorobą, ocenionych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy MFSAF v2.0. W badaniu COMFORT-I prawdopodobieństwo redukcji wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o co najmniej 50% było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu do grupy placebo (p<0,001) w 24 tyg. leczenia względem stanu wyjściowego. Terapia ruksolitynibem wiąże się również z poprawą jakości życia, mierzoną za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, FACT-Lym, skali wpływu zmęczenia na stan chorego i codzienne życie (PROMIS Fatigue Scale) i skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (PGIC).

Wyniki obu badań COMFORT są zgodne w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i wskazują na przewagę ruksolitynibu pod względem tego punktu końcowego. W badaniu COMFORT-I wykazano istotną przewagę ruksolitynibu w porównaniu z placebo po roku obserwacji (HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98) i tendencję do zwiększania przeżycia całkowitego po 3-letnim okresie obserwacji (HR=0,69; 95% CI: 0,46; 1,03; p=0,067). Natomiast w badaniu COMFORT-II wykazano większe przeżycie całkowite podczas stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią po 3-letnim okresie obserwacji (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85; p=0,009).

Leczenie ruksolitynibem jest dobrze tolerowane pod względem niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Przegląd systematyczny bezpieczeństwa wykazał, że terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z częstszym występowaniem hema-

tologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak anemia wszystkich stopni ($p=0,004$) oraz o 3. i 4. stopniu nasilenia ($p<0,001$), neutropenii wszystkich stopni ($p<0,001$) oraz o 3. i 4. stopniu nasilenia ($p=0,047$), trombocytopenii wszystkich stopni ($p<0,001$). Leczenie ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązało się z większym ryzykiem trombocytopenii wszystkich stopni ($p<0,001$). Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ruksolitynibu były odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub wstrzymaniu podawania ruksolitynibu lub też, w uzasadnionych przypadkach, transfuzji krwi.

Ruksolitynib stanowi ważną alternatywę w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych związanych z mielofibrozą w porównaniu z dotychczas dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Ruksolitynib jest pierwszym lekiem, który umożliwia uzyskanie znaczącej, długotrwałej odpowiedzi pod względem redukcji splenomegalii i objawów ogólnych. Spośród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych wyłącznie allogeniczny przeszczep szpiku kostnego umożliwia całkowite wyleczenie. Ze względu na toksyczność i ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, w tym śmiertelność po zabiegu na poziomie 30%, a po 1 roku 50%, zabieg ten zalecany jest wyłącznie w wąskiej grupie pacjentów tj. młodych, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i agresywny przebieg choroby. Ruksolitynib daje szansę na poprawę jakości życia i kontrolę choroby przede wszystkim u pacjentów nie kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku, przy znacząco mniejszych działaniach niepożądanych.

SŁOWA KLUCZOWE

Jakavi®, ruksolitynib, mielofibroza pierwotna, mielofibroza wtórna

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii ruksolitynibem (Jakavi®) w leczeniu pierwotnego włóknienia szpiku oraz wtórnego włóknienia szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w porównaniu z placebo oraz najlepszą dostępną terapią (BAT – ang. *best available therapy*).

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

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

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano leczenie Jakavi® z placebo lub BAT.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących Jakavi® oraz wytycznych praktyki klinicznej w terapii mielofibrozy:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 29.11.2013,
- EMBASE (Elsevier): 1980 – 29.11.2013,
- Cochrane Library: do 29.11.2013

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

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
 - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),

- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- German Agency for Health Technology Assessment (DAHTA),
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Ponadto poszukiwanie dowodów naukowych poszerzono o doniesienia konferencyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej. Przeszukano dostępne w elektronicznych bazach danych doniesienia z najbardziej uznanych konferencji naukowych europejskich i amerykańskich od 2011 roku:

- *European Hematology Association (EHA)*,^{2,3,4}
- *American Society of Hematology (ASH)*.^{5,6,7}

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (█), a następnie sprawdzona przez drugiego (█). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Ze względu na niewielką liczbę rekordów w poszczególnych bazach, zrezygnowano ze stosowania filtrów specyficznych dla randomizowanych badań klinicznych.

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg systemu prognostycznego IPSS	-
Interwencja	ruksolitynib	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo, • najlepsza dostępna terapia (BAT) definiowana jako brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu mielofibrozy lub jej objawów. 	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$, • ocena objawów choroby przez pacjenta, • przeżycie bez progresji choroby, • przeżycie bez białaczki, • przeżycie całkowite, • ocena jakości życia i funkcjonowania pacjentów 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne bez randomizacji, • opisy przypadków, • artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej, • badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, dotyczące wyników z przedłużonej fazy randomizowanych badań klinicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) • raporty badań klinicznych • listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza (aneks 8.13) przez jednego z autorów opracowania (■) a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4)⁸. Prace oceniano także pod kątem:

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

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

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. Do oceny zależności zmiennych jakościowych zastosowano test chi-kwadrat. Analizę statystyczną wykonano w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku ta-

kich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

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

Nie przeprowadzono metaanaliz wyników badań z uwagi na fakt, że dane punkty końcowe nie były oceniane w więcej niż jednym badaniu klinicznym dla określonych porównań.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu, wstępnie odnaleziono 5 publikacji, z których dwie spełniały kryteria włączenia do przeglądu.

Zakwalifikowanymi publikacjami są przegląd systematyczny przygotowany przez kanadyjską agencję *pan-Canadian Oncology Drug Review*,⁹ wydającą rekomendacje dotyczące leków stosowanych w onkologii, oraz przegląd systematyczny Gu 2013.¹⁰ Wyniki i wnioski odnalezionych opracowań wtórnych przedstawiono w Tab. 4.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się wyłącznie do skuteczności ruksolitynibu. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii mielofibrozy opisano szerzej w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego dotyczącą Jakavi®.¹

Podsumowanie zakwalifikowanych publikacji badań wtórnych do przeglądu systematycznego zawiera aneks 8.14. Odrzucone publikacje badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 8.15.

Przegląd systematyczny *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCORD).

Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności ruksolitynibu- przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań	Wnioski autorów opracowania
<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i> (pCORD) ⁹	I B	1 RCT ruksolitynib vs placebo 1 RCT ruksolitynib vs BAT	<p>Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z placebo (badanie COMFORT-I) wiązało się z istotnym zmniejszeniem objętości śledziona do 24 tyg. terapii, które wystąpiło u odpowiednio 41,9% i 0,7% pacjentów (różnica pomiędzy grupami 41,2%; 95%CI: 32,8%; 48,7%). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych o co najmniej 50% był istotnie większy w grupie ruksolitynibu w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego i wyniósł 45,9% w porównaniu do 5,3% ($p < 0,001$).</p> <p>W badaniu COMFORT-II zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35% w grupie ruksolitynibu wystąpiło u 31,9% i 28% pacjentów po odpowiednio 24 tyg. i 48 tyg. U pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię (BAT) nie odnotowano wystąpienia tego punktu końcowego, zarówno po 24. jak i 48. tyg. terapii.</p> <p>Pierwotna analiza wyników badań nie wykazała istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym w grupie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo (HR=0,67; 95%CI: 0,30; 1,50; $p=0,33$) jak i z najlepszą dostępną terapią (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49). Po rozszerzonym okresie obserwacji wykazano istotną przewagę ruksolitynibu wobec placebo pod względem przeżycia całkowitego (mediana 51 tyg., HR=0,50; 95%CI: 0,25; 0,98; $p=0,04$). Żadne z badań COMFORT nie było zaprojektowane w celu wykazania różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami.</p> <p>Częstość zgonów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi była podobna pomiędzy ruksolitynibem a grupami kontrolnymi. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych nieprowadzących do zgonu była nieco niższa w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (27,7% w porównaniu do 35,1%) i podobna w porównaniu z BAT. Częstość zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia była podobna pomiędzy ruksolitynibem a placebo i wyższa w porównaniu z BAT (42% w porównaniu z 25%). Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupami zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II.</p>

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań	Wnioski autorów opracowania
Gu 2013 ¹⁰	I B	1 RCT ruksolitynib vs placebo 1 RCT ruksolitynib vs BAT	<p>Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ po 24. tyg. terapii (OR=109,78; 95%CI: 14,97; 804,78) oraz większej szansy przeżycia całkowitego. Ruksolitynib istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia niektórych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, przy jednoczesnej podobnej szansie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=1,04; 95%CI: 0,50; 2,14).</p> <p>Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ zarówno w 24. jak i 48. tyg. leczenia (odpowiednio OR=68,45; 95%CI: 4,615; 1129,19; i OR=56,20; 95%CI: 3,40; 928,67). Ruksolitynib powodował zwiększenie szansy wystąpienia niektórych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz zmniejszenia lub tymczasowego przerwania dawkowania leku (OR=9,60; 95%CI: 4,66; 19,81), ale nie ryzyka przerwania leczenia (OR=1,54; 95%CI: 0,48; 4,97).</p>
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3.			

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

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

Zidentyfikowano 17 prac opublikowanych w czasopismach recenzowanych i 2 abstrakty konferencyjne przedstawiające wyniki badań klinicznych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu zakwalifikowano:

- 2 badania opisane w 4 publikacjach, opublikowanych w czasopismach recenzowanych: COMFORT-I (Verstovsek 2012,¹¹ Verstovsek 2013a¹²) i COMFORT-II (Harrison 2012,¹³ Cervantes 2013¹⁴)
- 2 doniesienia konferencyjne dotyczące: wyników z przedłużonej fazy badania COMFORT-I po 3-letnim okresie obserwacji (Verstovsek 2013b¹⁵) oraz COMFORT-II po 2-letnim okresie obserwacji (Cervantes 2012¹⁶)

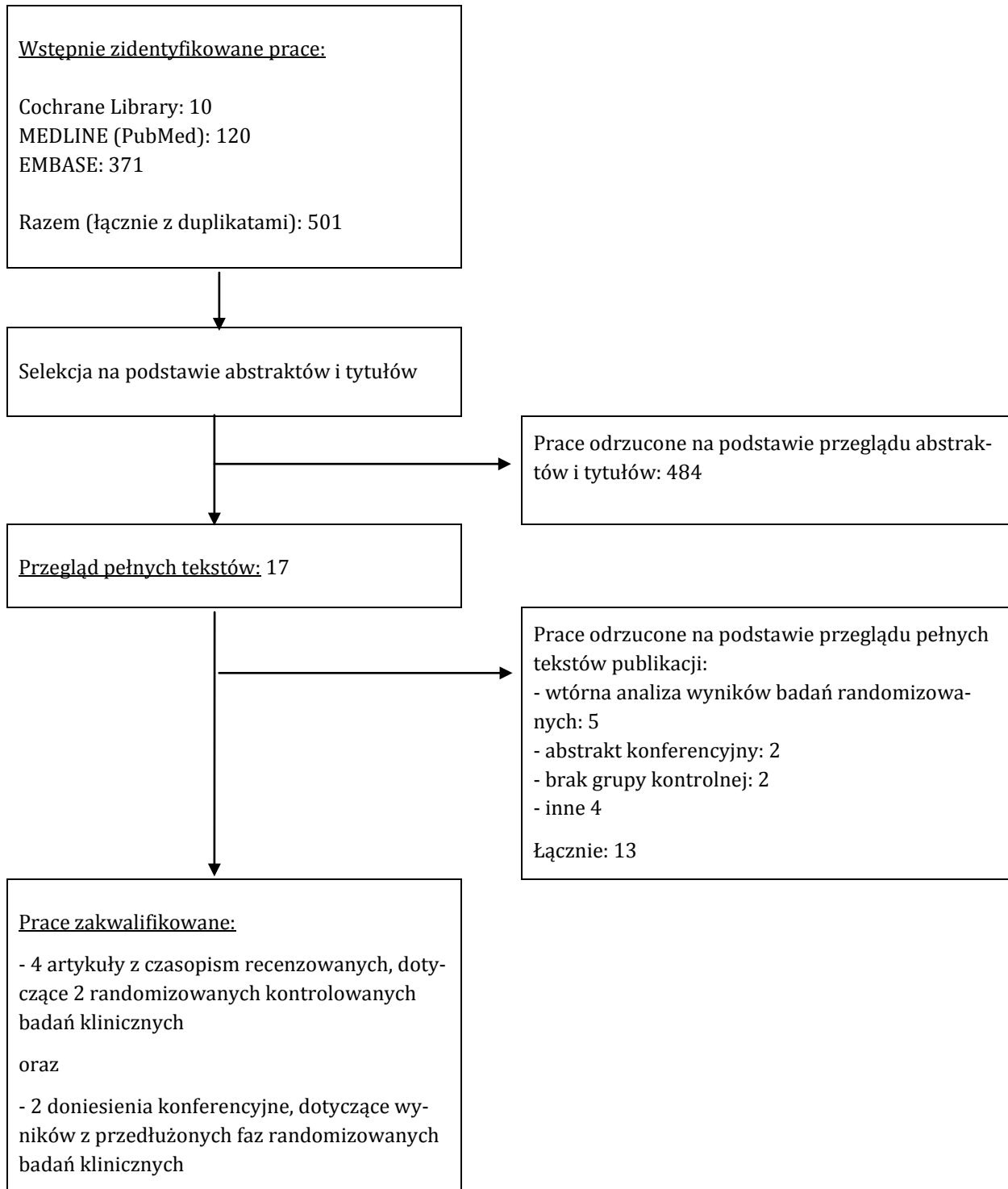
W badaniu COMFORT-I skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu porównano z placebo. W badaniu COMFORT-II ruksolitynib porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT – ang. *best available therapy*). Terapia BAT obejmowała brak terapii lub każde komercyjnie dostępne leki stosowane w monoterapii lub terapii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

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 8.16, a wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 8.17.

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

Badania ruksolitynibu w terapii mielofibrozy pierwotnej i wtórnej w toku, odnalezione w wyniku przeszukania baz danych badań klinicznych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com, przedstawiono w aneksie 8.18.

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



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Zestawienie charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 5.

Faza randomizowana badań COMFORT-I i COMFORT-II

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

W obu badaniach zastosowane dawki ruksolitynibu były zgodne z zarejestrowanym dawkowaniem leku. W badaniu COMFORT-I ruksolitynib porównano z placebo.

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

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

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

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

Faza obserwacji długoterminowej badań COMFORT-I i COMFORT-II

Po zakończeniu fazy randomizowanej badania COMFORT-I wszyscy pacjenci, w tym pacjenci pierwotnie przypisani do grupy placebo, mogli kontynuować leczenie ruksolitynibem o ile nie występowały zaburzenia hematologiczne uniemożliwiające przyjmowanie leku. Leczenie ruksolitynibem kontynuowano jeżeli występował korzystny efekt terapeutyczny do momentu rejestracji leku lub gdy ostatni pacjent włączony do badania ukończył 144 tydz. leczenia (36 mies.). Wyniki rozszerzonej fazy badania COMFORT-I objęły, łącznie z fazą randomizowaną, 2-letni (mediana 102 tyg.) i 3-letni (mediana 149 tyg.) okres obserwacji.^{12,15}

W badaniu COMFORT-II pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby zdefiniowana wg protokołu, jako zwiększenie objętości śledziona o więcej niż 25% powyżej najniższego obserwowanego stanu, w tym stanu początkowego, zostawali włączeni do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymywali ruksolitynib. Po głównej analizie wyników badania w styczniu 2011 roku, wprowadzono poprawkę do protokołu, umożliwiającą zakwalifikowanie wszystkich pacjentów do fazy obserwacji długoterminowej, bez względu na wystąpienie progresji choroby. Wyniki rozszerzonej fazy badania COMFORT-I objęły, łącznie z fazą randomizowaną, 2-letni (mediana 112 tyg.) i 3-letni (mediana 151 tyg.) okres obserwacji.^{16,14}

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

W rozdziałach 0 i 4.2.6.8.4 opisano wyniki badań COMFORT-I i COMFORT-II, obejmujące wyłącznie fazę z randomizacją.

Wyniki obserwacji długoterminowych z badań COMFORT-I i COMFORT-II przedstawiono w rozdziale 4.2.8.

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

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Li-czebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
Porównanie ruksolitynibu z placebo									
COMFORT-I ¹¹	3 kraje (USA, Kanada, Australia) 89 ośrodków	309	24 tyg.	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg kryteriów IPSS	ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek >200x10 ⁹ /l (N=155)	placebo (N=154)	tak	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe
Porównanie ruksolitynibu z BAT									
COMFORT-II ¹³	9 krajów (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, UK) 62 ośrodki	219	48 tyg.	wiek > 18 lat; pacjenci z PMF, PPV-MF lub PET-MF bez względu na status mutacji JAK2 V617F, grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg kryteriów IPSS	ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek >200x10 ⁹ /l (N=146)	BAT (N=73)	tak	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Li-czeb-ność popu-lacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobień-stwo grup w momencie randomiza-cji	Metoda badania	Rodzaj badania
BID – dwa razy dziennie									

Tab. 6. Terapia BAT wg kodu ATC, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II (N=73; źródło: Harrison 2012¹³).

Terapia wg podziału ATC	Liczba pacjentów	
	n	%
Pacjenci zrandomizowani do grupy BAT, w tym:	73	100%
Pacjenci otrzymujący BAT ogółem*	49	67,1
Pacjenci nie przyjmujący żadnej terapii	24	32,9
Leki przeciwnowotworowe:	37	50,7
hydroksymocznik	34	46,6
anagrelid	4	5,4
Glikokortykosteroidy:	12	16,4
prednizon/prednizolon	9	12,3
metylprednizolon	3	4,1
Preparaty przeciwanemiczne: epoetyna alfa	5	5,8
Immunomodulatory: talidomid, lenalidomid	5	6,8
Analogi puryny: merkaptopuryna, tioguanina	3	4,1
Interferony: peginterferon alfa-2a, interferon alfa	3	4,1
Pochodne iperytu azotowego: melfalan	2	2,7
Analogi pirymidyn: cytarabina	2	2,7
* pacjenci mogli otrzymać więcej niż jeden rodzaj terapii BAT		

Tab. 7. Liczba pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania COMFORT-I i COMFORT-II (źródło: Verstovsek 2013a,¹² Verstovsek 2013b¹⁵, Cervantes 2013¹⁴)

	Grupa ruksolitynibu	Grupa kontrolna
Badanie COMFORT-I		
Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania COMFORT-I	155	151
Pacjenci włączeni do fazy rozszerzonej*	100 (64%)	111 (74%)
Badanie COMFORT-II		
Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania COMFORT-II	146	73
Pacjenci włączeni do fazy rozszerzonej*	106 (73%)	45 (62%)
* w fazie rozszerzonej wszyscy pacjenci otrzymywali ruksolitynib		

4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.17.

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Badania włączone do przeglądu systematycznego są badaniami typu IIA według klasyfikacji AOTM, z grupami równoległymi. Badania zakwalifikowane do przeglądu charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad - średnia z badań wyniosła 4 pkt. Obniżona punktacja badania COMFORT-II wynikała z braku zaślepienia. W publikacjach badania COMFORT-I i COMFORT-II nie podano informacji dotyczącej zastosowanej hipotezy zerowej. Wg analizy statystycznej FDA, oba badania zaplanowane zostały w celu wykazania przewagi ruksolitynibu w porównaniu z grupą kontrolną (*superiority*).¹⁹

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

W badaniu COMFORT-I odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli fazy randomizowanej w ramieniu ruksolitynibu i w ramieniu placebo wyniósł odpowiednio 13,5% i 47,4%. Spośród pacjentów z ramienia placebo, którzy nie ukończyli badania 36 (23,4%) chorych zakwalifikowano do fazy obserwacji długoterminowej, w której otrzymali leczenie ruksolitynibem.¹¹

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

Zestawienie ocen jakości badań klinicznych wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTM, znajduje się w Tab. 8.

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

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania*	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Porównanie ruksolitynibu z placebo										
COMFORT-I	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2**	2	1	5	13,5% (N=21) w grupie ruksolitynibu 47,4% (N=73)† w grupie placebo	IIA	superiority [^]	ITT	Incyte Corporation
Porównanie ruksolitynibu z BAT										
COMFORT-II	wieloośrodkowe otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	2**	0	1	3	37,7% (N=55)‡ w grupie ruksolitynibu 57,3% (N=42)‡ w grupie BAT	IIA	superiority [^]	ITT	Novartis Pharmaceuticals
<p>* dotyczy fazy badania z randomizacją, do czasu przeprowadzenia głównej analizy wyników badania</p> <p>** uzupełniono na podstawie raportu FDA, str. 18-19¹⁹</p> <p>[^] uzupełniono na podstawie raportu EMA, str. 55 i 57²⁰</p> <p>† w tym 36 pacjentów (23,4%), którzy przerwali terapię placebo po wystąpieniu powiększenia objętości śledziony i pogorszeniu objawów ogólnych przed 24. tyg. leczenia (N=16) oraz po 24. tyg. leczenia (N=20) i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (<i>extension phase</i>)</p> <p>‡ w tym 29 pacjentów (19,9%), którzy przerwali terapię ruksolitynibem po wystąpieniu progresji choroby i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (<i>extension phase</i>)</p> <p>‡ w tym 18 pacjentów (24,75), którzy przerwali terapię BAT po wystąpieniu zdefiniowanej protokołem progresji choroby i kontynuowali leczenie ruksolitynibem w fazie rozszerzonej (<i>extension phase</i>)</p>										

4.2.4 Opis populacji

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

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

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

Pacjentów stratyfikowano względem występujących niekorzystnych czynników rokowniczych wpływających na przeżycie chorych na mielofibrozę wg systemu prognostycznego IPSS (ang. *International Prognostic Scoring System*; grupy ryzyka i mediany przeżycia zamieszczono w aneksie 8.5). Do obu badań włączano pacjentów należących do grupy ryzyka wysokiego (około 60%) oraz do grupy ryzyka pośredniego-2. Pacjenci zakwalifikowani do obu badań wykazywali znaczne powiększenie śledziony: mediana długości śledziony stwierdzona w badaniu palpacyjnym wyniosła około 15 cm, mediana objętości śledziony około 2500 cm³.

W badaniu COMFORT-I różnice istotne statystycznie pomiędzy populacjami dotyczyły wieku włączonych pacjentów ($p < 0,05$). W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami włączonymi do obu badań.

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

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Porównanie ruksolitynibu z placebo		
COMFORT-I	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwonicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, - grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS*, - stan ogólny określany na \leq 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, - $<$ 10% komórek blastycznych we krwi obwodowej, absolutna liczba komórek CD34+ \geq 20×10^6, - powiększenie śledziony \geq 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, - oporność lub nietolerancja dostępnej terapii, - choroba wymagająca terapii lekowej. 	<ul style="list-style-type: none"> - absolutna liczba neutrofilów (ANC) \leq $1 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $<$ $100 \times 10^9/l$, bilirubina związana \geq 2x powyżej górnej granicy normy, aminotransferaza alani nowa \geq 2,5x powyżej górnej granicy normy, kreatynina $>$ 2,0 mg/dl, - choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, - radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.
Porównanie ruksolitynibu z BAT		
COMFORT-II	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwonicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, - przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, - powiększenie śledziony \geq 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, - grupa ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg IPSS*, - stan ogólny określany na \leq 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>, - pacjenci z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego, - pacjenci nie kwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego. 	<ul style="list-style-type: none"> - występująca wcześniej liczba płytek krwi $<$ $50 \times 10^9/l$ lub absolutna liczba neutrofilów $<$ $0,5 \times 10^9/l$, za wyjątkiem okresu leczenia cytostatykami, - choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, - ciąża, - zaburzona praca nerek lub wątroby, - radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.
* grupy ryzyka i mediany przeżycia wg IPSS przedstawiono w aneksie 8.5.		

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

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

4.2.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 11 zawarto zestawienie istotnych klinicznie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przyjętych w poszczególnych badaniach ruksolitynibu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

W badaniach COMFORT-I i COMFORT-II pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% od poziomu wyjściowego ocenianego za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI – ang. *magnetic resonance imaging*) lub tomografii komputerowej (CT – ang. *computed tomography*). W badaniu I/II fazy skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu wykazano, że zmniejszenie objętości śledziony o 35% ocenione za pomocą MRI/CT odpowiada, w przybliżeniu, zmniejszeniu długości śledziony o 50% ocenionym w badaniu palpacyjnym, co stanowi kliniczną poprawę wg najnowszych kryteriów międzynarodowej grupy roboczej ds. badań i leczenia mielofibrozy (IWG-MRT – ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*) i stowarzyszenia *European Leukemia Net (ELN)*.²¹ Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IWG-MRT i ELN zamieszczono w aneksie 8.7.

W badaniu COMFORT-I oceniono nasilenie objawów mielofibrozy za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy MFASF v2.0 (ang. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*) w wersji zmodyfikowanej. Kwestionariusz MFSAF został zwalidowany w grupie pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym I/II fazy ruksolitynibu.²² Oryginalna wersja kwestionariusza MFSAF składa się z 19 pytań ujętych w domeny dotyczące zmęczenia, objawów związanych ze splenomegalią oraz innych istotnych objawów związanych z mielofibrozą.²³ Zastosowany w badaniu COMFORT-I kwestionariusz MFASF v2.0 powstał w konsultacji z FDA oraz zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny wyników leczenia przez pacjenta (PRO – ang. *patient reported outcome*).²⁴ W badaniu COMFORT-I zastosowano kwestionariusz uproszczony do 7 pytań dotyczących objawów choroby i aktywności chorego. Każde z pytań zawiera 10-punktową skalę od 0 (nie występują) do 10 (najgorszy wyobraźalny). Suma punktów uzyskanych za pytania dotyczące objawów mielofibrozy (pytania 1-6) stanowi wskaźnik nasilenia objawów klinicznych (TSS – ang. *total symptom score*). Im wyższa uzyskana punktacja tym większe nasilenie objawów choroby. W badaniu COMFORT-I jako drugorzędowy punkt końcowy przyjęto zmniejszenie TSS o co najmniej 50% w porównaniu z poziomem wyjściowym, mierzonym za pomocą kwestionariusza MFSAF v 2.0. Kwestionariusz zamieszczono w aneksie 8.8.

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

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

Kolejnym eksploracyjnym punktem końcowym w obu badaniach była ocena jakości życia przez pacjenta za pomocą kwestionariuszy i skal: EORTC QLQ-C30, FACT-Lym, PROMIS SF v1.0, PGIC. Zastosowane kwestionariusze i skale w obu badaniach ruksolitynibu zestawiono w Tab. 12.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 został opracowany przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i zaadoptowany w ponad 80 wersjach językowych.²⁵ Kwestionariusz ten jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby na funkcjonowanie pacjenta oraz wpływ objawów na jakość życia. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem.^{26,27} Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica (MID – ang. *minimally important difference*) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów.²⁸ Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.

Kwestionariusz FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma*) jest narzędziem do oceny jakości życia chorujących na nowotwory, składającym się z kwestionariusza podstawowego (FACT-G – ang. *FACT-General*) oraz podskali chorobowo specyficznej, dotyczącej chłoniaka (LymS – ang. *Lymphoma Subscale* lub „*additional concerns*”). FACT-G składa się z 27 pytań zawartych w czterech domenach dotyczących: stanu fizycznego, funkcjonowania społecznego/rodzinnego, stanu emocjonalnego oraz funkcjonowania chorego. Część LymS jest podskalą składającą się z 15 pytań, odnoszących się do odpowiedzi pacjenta na leczenie. Kwestionariusz FACT-Lym ma 5-cio stopniową skalą odpowiedzi od 0 (w ogóle) do 4 (bardzo).^{29,30} Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza dotyczą:

- całkowitego wyniku będącego sumą punktów uzyskanych za część FACT-G i LymS,
- wyników uzyskanych w podskalach FACT-G i LymS,
- *Trial Outcome Index* (TOI) stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania oraz podskali LymS.

Im wyższa uzyskana punktacja tym lepsza jakość życia chorego. Zakres minimalnych istotnych klinicznie różnic dla poszczególnych wyników FACT-Lym został przyjęty na poziomie: ogólny wynik kwestionariusza FACT-Lym 11,2 (6,5-11,2), TOI 11 (5,5-11), FACT-G 7 (3-7), LymS 5,4 (2,9-5,4).^{30,31} Treść kwestionariusza FACT-Lym zamieszczono w aneksie 8.10.

Skala nasilenia zmęczenia PROMIS SF v1.0 - Fatigue 7a (ang. *Patient-Reported Outcomes Measurement System Fatigue Scale*) zawiera 7 pytań, oceniających wpływ zmęczenia na stan chorego oraz na codzienne życie. Każde z pytań posiada 5-cio stopniową skalę odpowiedzi od 1 (nigdy) do 5 (zawsze).^{32,33} Kopię kwestionariusza PROMIS Fatigue Scale zamieszczono w aneksie 8.11.

Skala PGIC (*Patient's Global Impression of Change*) służy do oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego (w tym przypadku odczuwanych objawów choroby) w skali od 1 (dużo lepiej) do 7 (dużo gorzej), gdzie 4 oznacza wartość neutralną. Skalę PGIC zamieszczono w aneksie 8.12.

Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
Porównanie ruksolitynibu z placebo			
COMFORT-I	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ od poziomu bazowego w 24 tyg. leczenia, ocenianego za pomocą MRI lub CT 	<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ - zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS – ang. <i>Total Symptom Score</i>) o $\geq 50\%$ ocenione za pomocą kwestionariusza MFSAF v2.0 do 24 tyg. badania w stosunku do poziomu wyjściowego - zmiana wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) oceniona za pomocą kwestionariusza MFSAF v2.0 do 24 tyg. badania w stosunku do poziomu wyjściowego - przeżycie całkowite (OS – ang. <i>overall survival</i>). Analiza przeżycia była aktualizowana po 4 miesiącach od planowanej głównej analizy - ocena bezpieczeństwa terapii, która uwzględniała także okres 4 miesięcy dodatkowej obserwacji po planowanej dacie zamykającej badanie 	<ul style="list-style-type: none"> - niezależność od przetoczeń krwi - jakość życia oceniana przez pacjenta za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, skali PROMIS Fatigue Scale i skali PGIC

Cd. Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

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

Tab. 12. Kwestionariusze i skale zastosowane w badaniach ruksolitynibu do oceny jakości życia i objawów choroby, zastosowane w badaniach ruksolitynibu.

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

4.2.6 Skuteczność ruksolitynibu

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

4.2.6.1 Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

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

Średnie zmniejszenie objętości śledziony od poziomu wyjściowego w grupie ruksolitynibu wyniosło 32% w porównaniu do średniego zwiększenia o 8% w grupie otrzymujących placebo (Tab. 15).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

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

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

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

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

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

Tab. 14. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie objętości śledziona $\geq 35\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.

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

Tab. 15. Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziona. Miara wyników: średnia i mediana.

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

4.2.6.1 Nasilenie objawów klinicznych (TSS MFSAF v 2.0)

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I oceniono częstość występowania zmniejszenia wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) mierzonym za pomocą kwestionariusza MFSAF v 2.0 o co najmniej 50% w 24. tyg. leczenia w porównaniu do poziomu wyjściowego (Tab. 16). Prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$ było 8,6-rza większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu do grupy placebo (RR=8,66; 95%CI: 4,35; 17,25; Tab. 17).

U pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące poziomu wyjściowego i w 24. tyg. badania, średnia poprawa TSS wyniosła 46,1% (mediana 56,2%) w grupie leczonych ruksolitynibem (n=129) w porównaniu do średniego pogorszenia TSS o 41,8% (mediana 14,6%) w grupie z placebo (n=103). Różnica pomiędzy grupami w zmianie TSS była istotna statystycznie (p<0,001).

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

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

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

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

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

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II oceniano czas do wystąpienia pierwszej obserwacji w badaniu MRI lub CT wystąpienia zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ podczas leczenia. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 12,3 (12,1-14,4) tyg. w gru-

pie ruksolitynibu. W grupie BAT zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 35% w stwierdzono tylko u jednego pacjenta po 12 tyg. leczenia.

4.2.6.3 Czas trwania zmniejszenia objętości śledziona o $\geq 35\%$

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

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

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

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

W badaniu COMFORT-II w momencie analizy 80% pacjentów nadal wykazywało odpowiedź na leczenie po medianie okresu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy. W grupie leczonych BAT u jednego pacjenta wykazano zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ w 12 tyg. obserwacji, które nie zostało utrzymane do 48 tyg.

4.2.6.4 Przeżycie wolne od progresji choroby

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

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

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

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

4.2.6.5 Przeżycie wolne od białaczki

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

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

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

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

4.2.6.6 Przeżycie całkowite

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

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

W badaniu COMFORT-I po medianie okresu obserwacji wynoszącej 32 tyg., przeżycie całkowite nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy terapią ruksolitynibem a placebo. Natomiast po rozszerzonym okresie obserwacji (mediana 51 tyg.), terapia ruksolitynibem wiązała się z istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98; Tab. 20, Ryc. 2).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

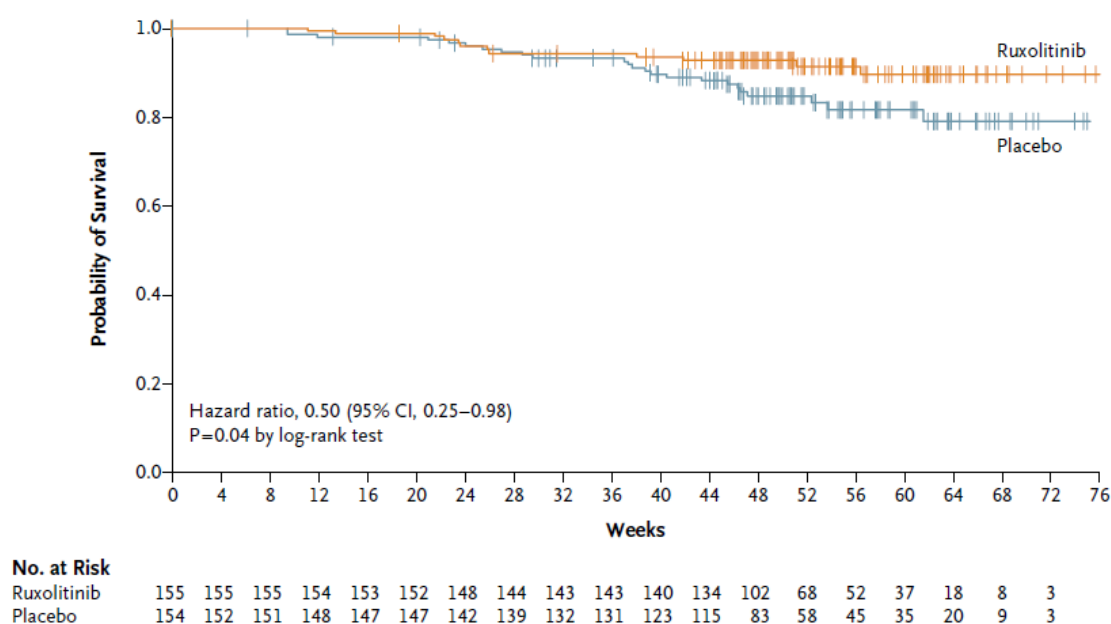
W badaniu COMFORT-II nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą BAT w przeżyciu całkowitym, zarówno po 48. tyg. obserwacji jak i po medianie okresu obserwacji wynoszącej 61,1 tyg. (Tab. 20). Podczas badania COMFORT-II około 25% pacjentów włączonych do grupy BAT przeszło do przedłużonej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

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

Badanie	Źródło	okres obserwacji	interwencja	zgon			HR* (95%CI)	p*
				n	N	%		
COMFORT-I	Verstovsek 2012a ¹¹	mediana 32 tyg.	ruksolitynib	10	155	6,5	0,67 (0,30; 1,50)	0,33
			placebo	14	154	9,1		
		mediana 51 tyg.	ruksolitynib	13	155	8,4	0,50 (0,25; 0,98)	0,04
			placebo	24	154	15,6		
COMFORT-II	Harrison	48 tyg.	ruksolitynib	6	146	4,1	0,70	bd

	2012 ¹³		BAT	4	73	5,5	(0,20; 2,49)	bd
		mediana 61,1 tyg.	ruksolitynib	11	146	7,5	1,01 (0,32; 3,24)	
		BAT	4	73	5,5			
* na podstawie publikacji źródłowej								

Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana obserwacji 51 tyg. (źródło: Verstovsek 2012a¹¹).



4.2.6.7 Niezależność od przetoczeń krwi

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

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

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

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

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

Tab. 22. Skuteczność ruksolitynibu: niezależność od przetoczeń krwi. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.

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

4.2.6.8 Jakość życia

4.2.6.8.1 EORTC QLQ-C30

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

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

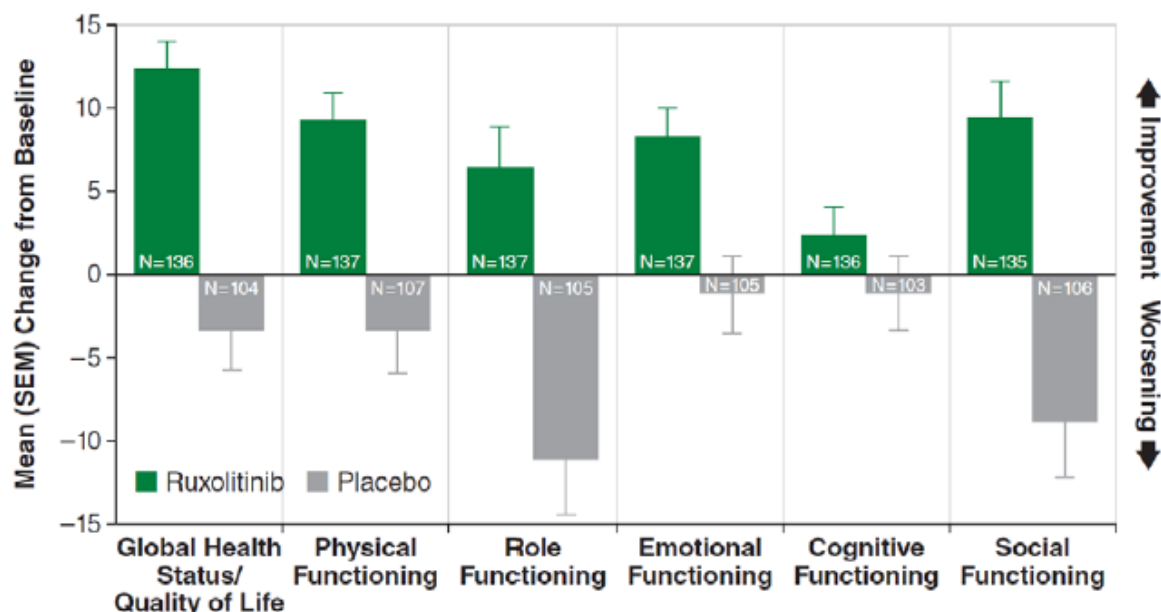
W badaniu COMFORT-I w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem dla każdej domeny stwierdzono poprawę w odniesieniu do poziomu wyjściowego, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo pogorszenie HRQoL. Istotną różnicę na korzyść ruksolitynibu stwierdzono we wszystkich domenach ($p < 0,001$) poza funkcjonowaniem kognitywnym ($p = 0,06$). Ogólna ocena stanu zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról oraz funkcjonowanie społeczne charakteryzowały się różnicą zmian co najmniej 10-punktową na korzyść ruksolitynibu, świadczącą o istotności klinicznej (Ryc. 3).

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

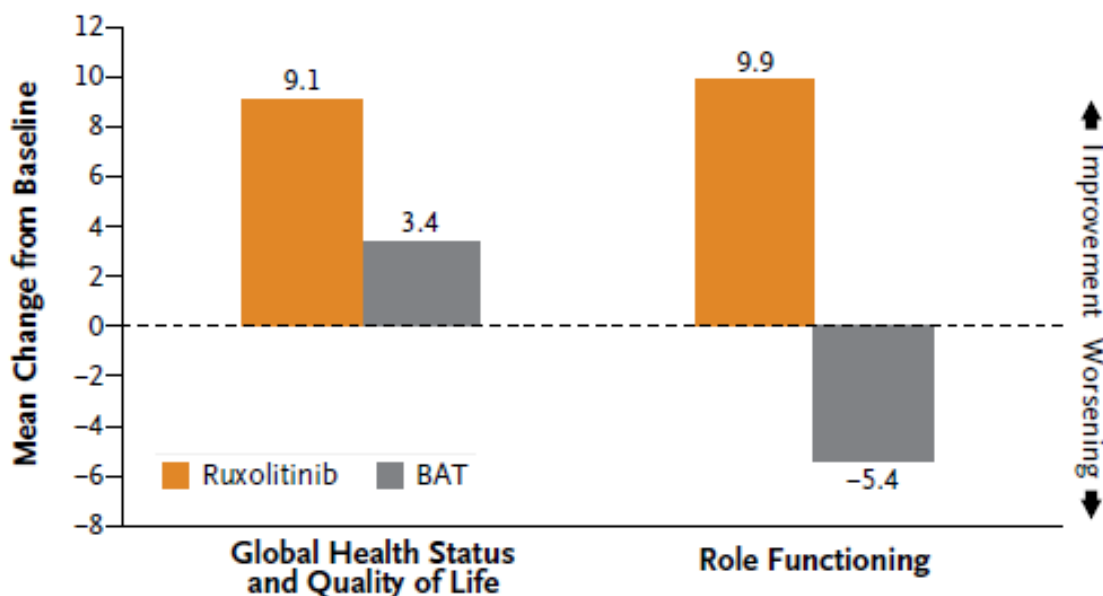
Podczas badania COMFORT-II w grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania – różnica pomiędzy ruksolitynibem a BAT wyniosła odpowiednio 5,4 i 14,8 pkt. (Ryc. 4). W odniesieniu do wszystkich podskal dotyczących objawów choroby (zmęczenie, ból, duszność, bezsenność i utrata apetytu) w grupie ruksolitynibu nastąpiła poprawa podczas gdy w grupie BAT odnotowano pogorszenie. W grupie ruksolitynibu istotną klinicznie różnicę (ponad 10 pkt.) w porów-

naniu do poziomu wyjściowego odnotowano w przypadku pytań dotyczących objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie (Ryc. 5).

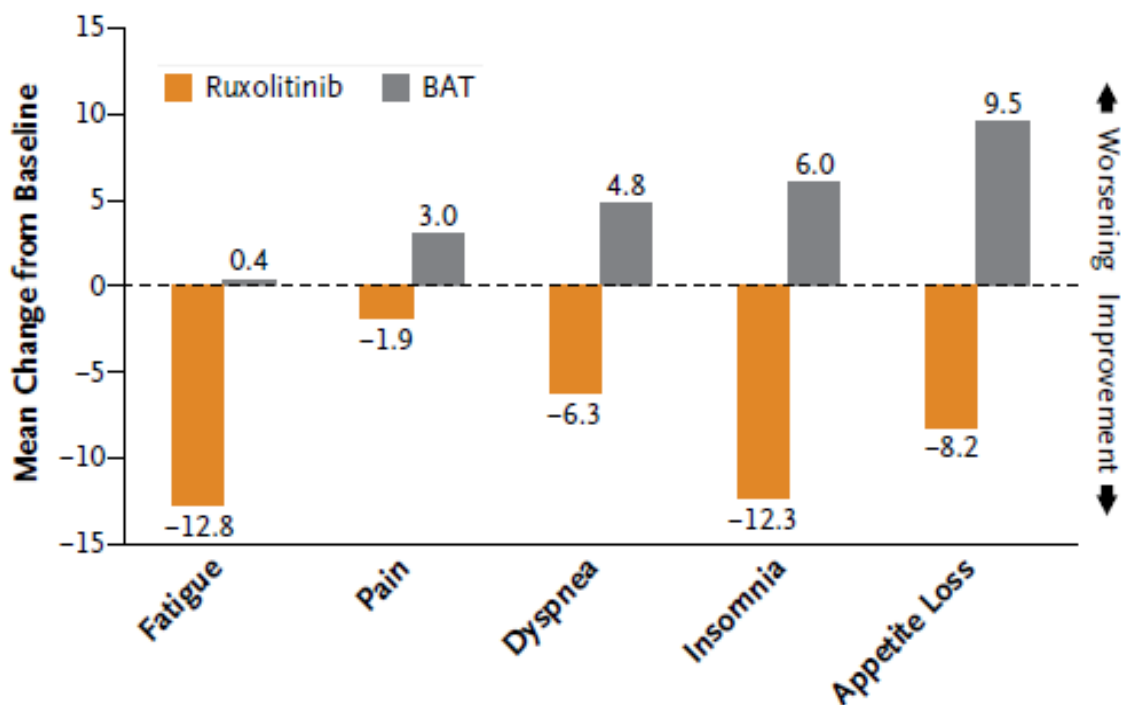
Ryc. 3. Średnia zmiana wyników dla poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2012,suppl.¹¹).



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



Ryc. 5. Średnia zmiana wyników wybranych objawów z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (źródło: Harrison 2012¹³).

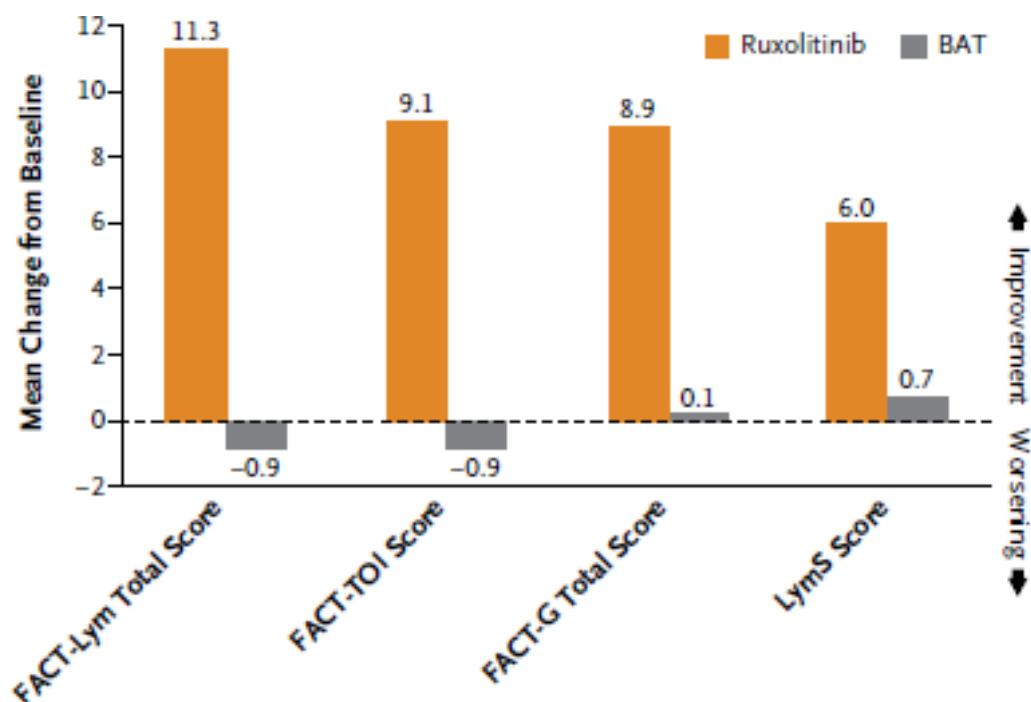


4.2.6.8.2 FACT-Lym

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

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

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

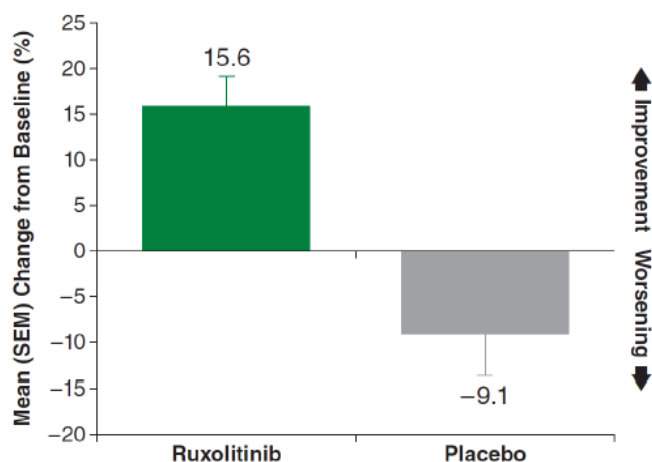


4.2.6.8.3 Skala nasilenia zmęczenia PROMIS

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

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

Ryc. 7. Średnia procentowa zmiana wyników kwestionariusza PROMIS Fatigue Scale w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2012,suppl.¹¹).

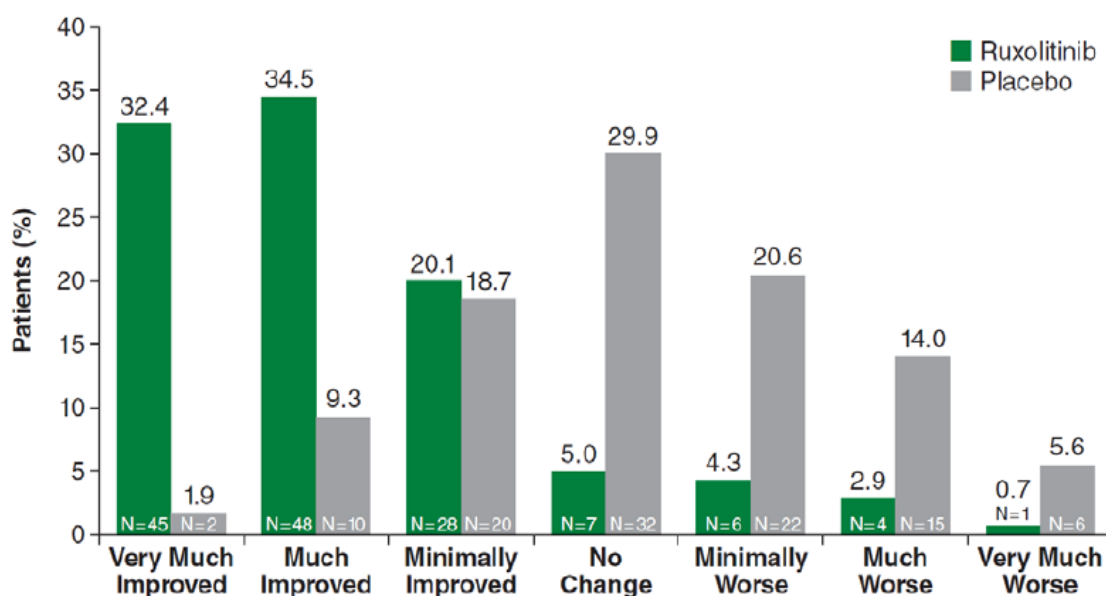


4.2.6.8.4 Skala ogólnego wrażenia zmiany stanu PGIC

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

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

Ryc. 8. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego wg skali PGIC w 24. tyg. leczenia w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2012,suppl¹¹).



4.2.7 Bezpieczeństwo ruksolitynibu

4.2.7.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

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

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

Punkt końcowy	Kod badania	ruksolitynib			komparator	grupa kontrolna			p
		n	N	%		n	N	%	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	COMFORT-I	17	155	11,0	placebo	16	151	10,6	0,916
	COMFORT-II	12	146	8,0	BAT	4	73	5,0	0,587

Tab. 24. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	RR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	COMFORT-I	1,06 (0,64; 1,76)	p=0,814	-	-
	COMFORT-II	1,60 (0,51; 5,01)	p=0,420	-	-

4.2.7.2 Poważne zdarzenia niepożądane

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

Tab. 25. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: poważne zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Działanie niepożądane	Kod badania	ruksolitynib			komparator	grupa kontrolna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%		n	N	%		p	p
anemia	COMFORT-II	7	146	4,8	BAT	3	73	4,1	1,000	1,17 (0,31; 4,38) p=0,819	-
ból brzucha		3	146	2,1	BAT	1	73	1,4	1,000	1,50 (0,16; 14,17) p=0,723	-
duszności		2	146	1,4	BAT	3	73	4,1	0,336	0,33 (0,06; 1,95) p=0,223	-
gorączka		3	146	2,1	BAT	1	73	1,4	1,000	1,50 (0,16; 14,17) p=0,723	-
krwotok otrzewnowy		0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 (0,00; 2,07) p=0,137	-
niewydolność oddechowa		0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 (0,00; 2,07) p=0,137	-
rogowacenie słoneczne		0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 (0,00; 2,07) p=0,137	-
wodobrzusze		0	146	0,0	BAT	2	73	2,7	0,110	0,10 (0,00; 2,07) p=0,137	-
zapalenie płuc		1	146	0,7	BAT	4	73	5,5	0,043	0,13 (0,01; 1,10) p=0,061	

Działanie niepo- żądane	Kod badania	ruksolitynib			komparator	grupa kontrolna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%		n	N	%		p	p
żylaki przełyku		3	146	2,1	BAT	0	73	0,0	0,552	3,52 (0,18; 67,33) p=0,4027	

4.2.7.3 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Ruksolitynib w porównaniu z placebo

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

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

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

Średnia liczba przetoczeń krwi w ciągu miesiąca podczas badania COMFORT-I w grupie pacjentów otrzymujących ruksolitynib wyniosła 0,92 w porównaniu do 0,75 w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Ruksolitynib w porównaniu z BAT

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

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

Tab. 26. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia krwi i układu chłonnego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

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

Działanie nie-pożądane	Kod badania	ruksolitynib			komparator	grupa kontrolna			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%		n	N	%		p	p
st. 3. i 4.	COMFORT-II	15	146	10,3	BAT	5	69	7,2	0,618	1,42 (0,54; 3,74) p=0,481	-
krwawienie st. 3. i 4.	COMFORT-I	6	155	3,9	placebo	5	151	3,3	1,000	1,17 (0,36; 3,75) p=0,793	-
podbiegnięcia krwawe	COMFORT-I	35	155	22,6	placebo	22	151	14,6	0,072	1,55 (0,96; 2,51) p=0,076	-
podbiegnięcia krwawe st. 3 i 4.	COMFORT-I	1	155	0,6	placebo	0	151	0	1,000	2,92 (0,12; 71,20) p=0,510	-
transfuzja co najmniej jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych	COMFORT-II	74	146	51,0	BAT	28	73	38,0	0,0847	1,32 (0,95; 1,84) p=0,100	-

4.2.7.4 Zaburzenia układu pokarmowego

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

Tab. 27. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu pokarmowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

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

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

4.2.7.5 Zaburzenia układu nerwowego

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

Tab. 28. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu nerwowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

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

4.2.7.6 Zaburzenia układu oddechowego

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

Tab. 29. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu oddechowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

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

4.2.7.7 Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego

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

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

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

4.2.7.8 Zaburzenia ogólne

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

Tab. 31. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia ogólne Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

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

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

4.2.8 Wyniki obserwacji długoterminowych

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

4.2.8.1 Skuteczność

4.2.8.1.1 Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$

Badanie COMFORT-I

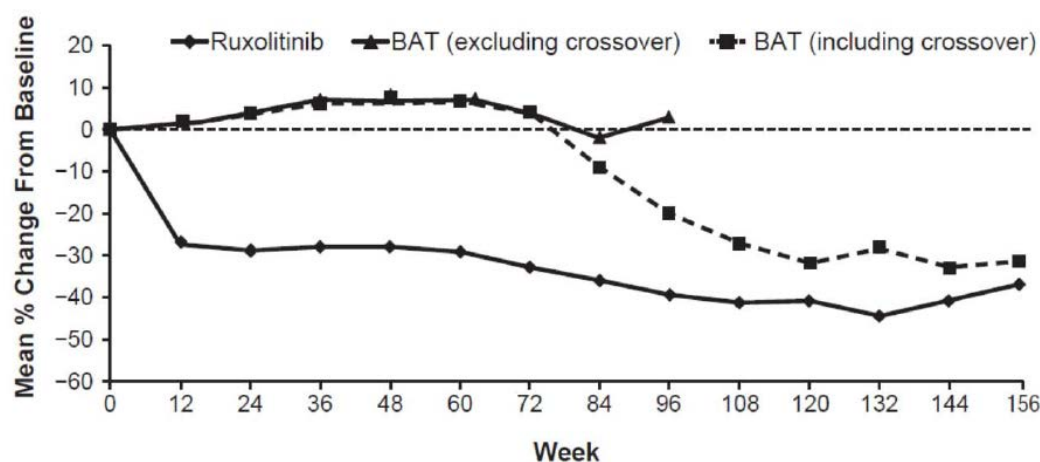
Średnie zmniejszenie objętości śledziony w okresie 2-letniej obserwacji w badaniu COMFORT-I w grupie pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu wyniosło od 32% w 48. tyg. do 35% w 96. tyg.¹² Średnie zmniejszenie objętości śledziony po 3-letnim okresie obserwacji w tej grupie pacjentów wyniosło 34,1%.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w trakcie 3-letniego okresu obserwacji, w jakimkolwiek momencie badania wyniósł 95%.¹⁵

Badanie COMFORT-II

Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w grupie pacjentów leczonych stale ruksolitynibem podczas 2-letniego okresu obserwacji wystąpiło u 48,3% pacjentów w jakimkolwiek momencie badania.¹⁶ Po 3-letniej obserwacji wystąpienie pierwszorzędownego punktu końcowego stwierdzono u 51% pacjentów stale przyjmujących ruksolitynib. U pacjentów z ramienia BAT, którzy otrzymali leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej badania odnotowano zmniejszenie objętości śledziony średnio o około 30% (Ryc. 9).¹⁴

Ryc. 9. Średnia procentowa zmiana objętości śledziony w stosunku do poziomu wyjściowego podczas badania COMFORT-II w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej (źródło: Cervantes 2013¹⁴).



Ruxolitinib	n = 146	136	125	118	113	102	93	79	61	49	58	46	50	16
BAT Excluding patients who crossed over to ruxolitinib	n = 73	60	44	39	34	24	16	6	2	0	0	0	0	0
BAT Including patients who crossed over to ruxolitinib	n = 73	60	46	41	38	29	23	20	16	16	14	15	13	6

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

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

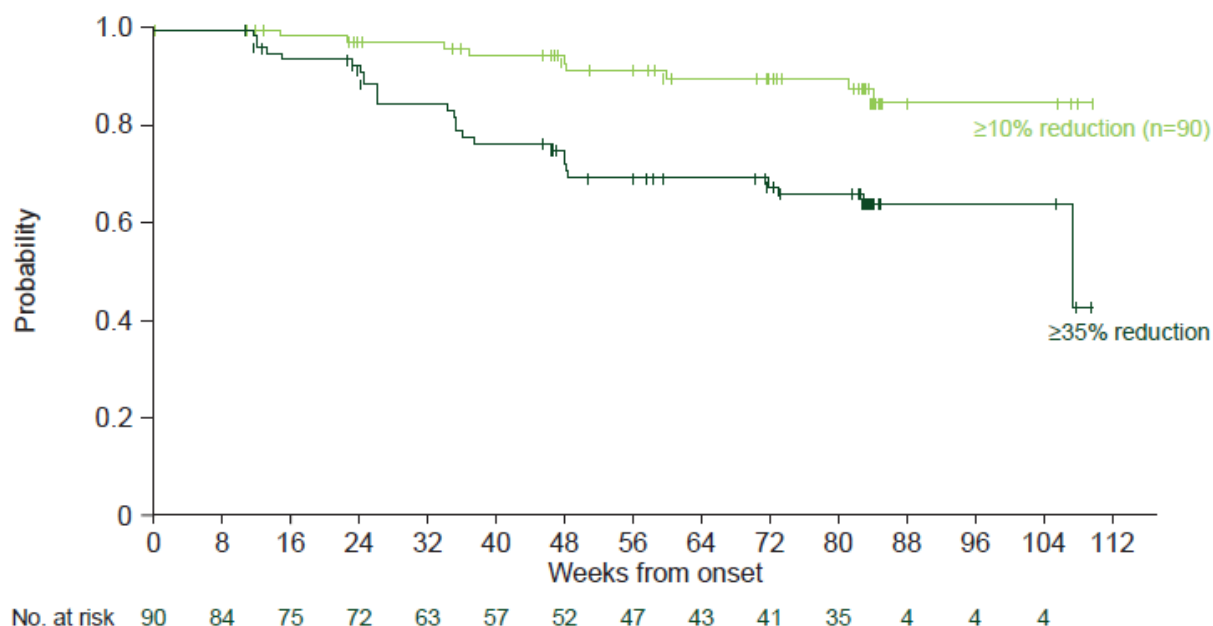
Badanie COMFORT-I

Wyniki 2-letniej obserwacji wykazały, że podczas leczenia ruksolitynibem odpowiedź na leczenie trwająca przez cały okres obserwacji utrzymywała się u 64% pacjentów (Ryc. 10).¹² Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie przez ponad 132 tyg. w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib wyniosło 53%.¹⁵

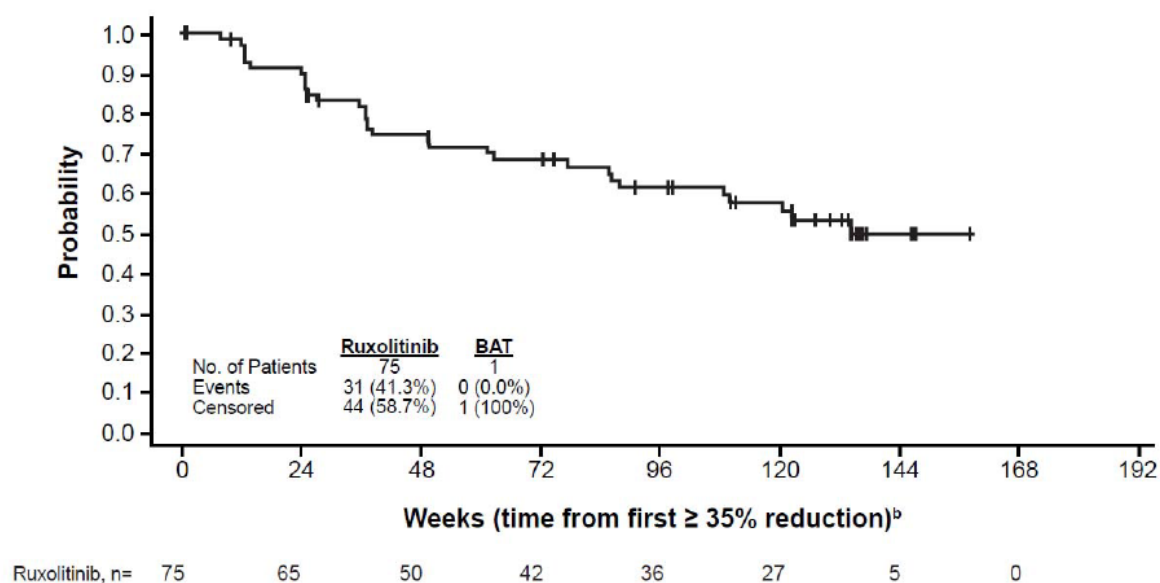
Badanie COMFORT-II

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie podczas terapii ruksolitynibem wyniosło 75% (95%CI: 0,61; 0,84) i 58% (95%CI: 0,35; 0,76) odpowiednio w 48. i 84. tyg. terapii.¹⁶ Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie do 48. oraz 144 tyg. leczenia, oszacowane metodą Kaplana-Meiera wyniosło odpowiednio 73% (95%CI: 61%; 82%) i 50% (95%CI: 36%; 63%, Ryc. 11).¹⁴

Ryc. 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2013a¹²)



Ryc. 11. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$) u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu COMFORT-II (źródło: Cervantes 2013¹⁴).



4.2.8.1.3 Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu COMFORT-I jak i COMFORT-II przeżycie całkowite analizowano w grupach zgodnych z pierwotną alokacją pacjentów do badania.

Badanie COMFORT-I

Podczas 2-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I przeżycie całkowite było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,95, Tab. 20; Ryc. 12).¹² Po 3-letnim okresie obserwacji (mediana 149 tyg.), wykazano tendencję ruksolitynibu do zwiększania przeżycia całkowitego w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03; p=0,067; Ryc. 13).¹⁵

Badanie COMFORT-II

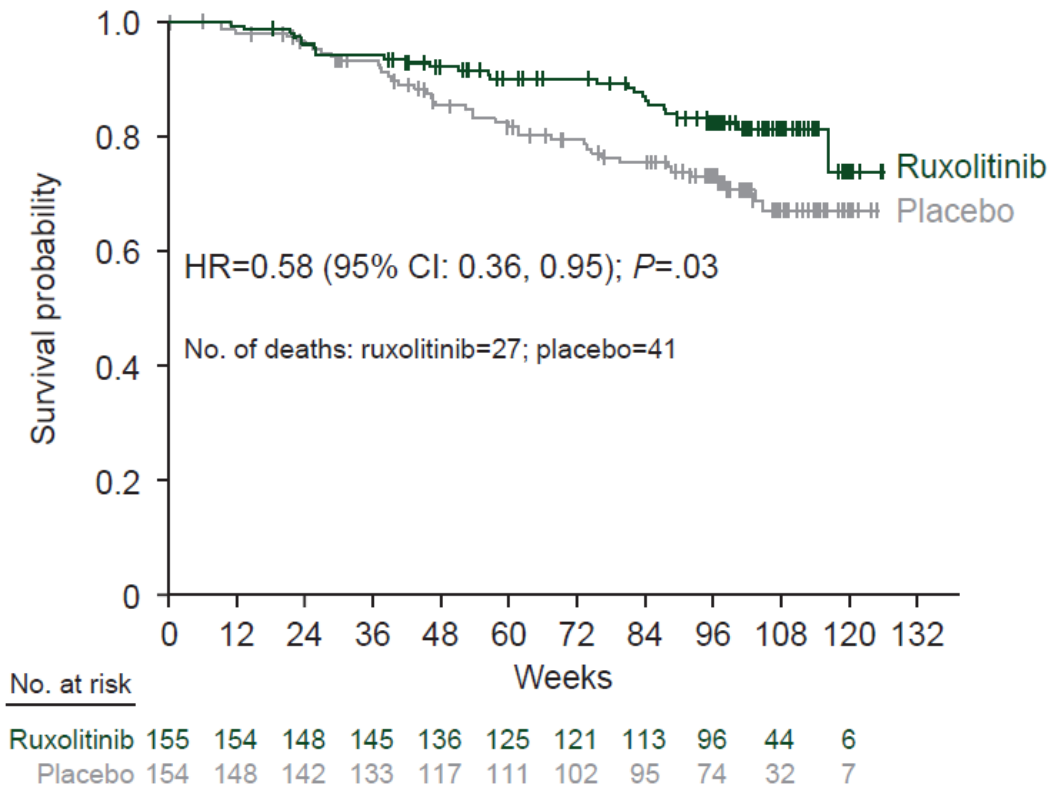
Podczas 2-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Analiza przeżycia w grupach zgodnych z randomizacją wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiązało się z tendencją do zwiększenia przeżycia całkowitego (HR=0,52; 95%CI: 0,27; 1,00, Tab. 20).¹⁶ Po kolejnym okresie obserwacji (mediana 151 tyg.) wykazano, że przeżycie całkowite w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT było istotnie większe (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85; Ryc. 14). Prawdopodobieństwo przeżycia wg oszacowania Kaplana-Meiera w 144. tyg. terapii wyniosło 81% i 61% odpowiednio w grupie ruksolitynibu i BAT.¹⁴

Tab. 32. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka.

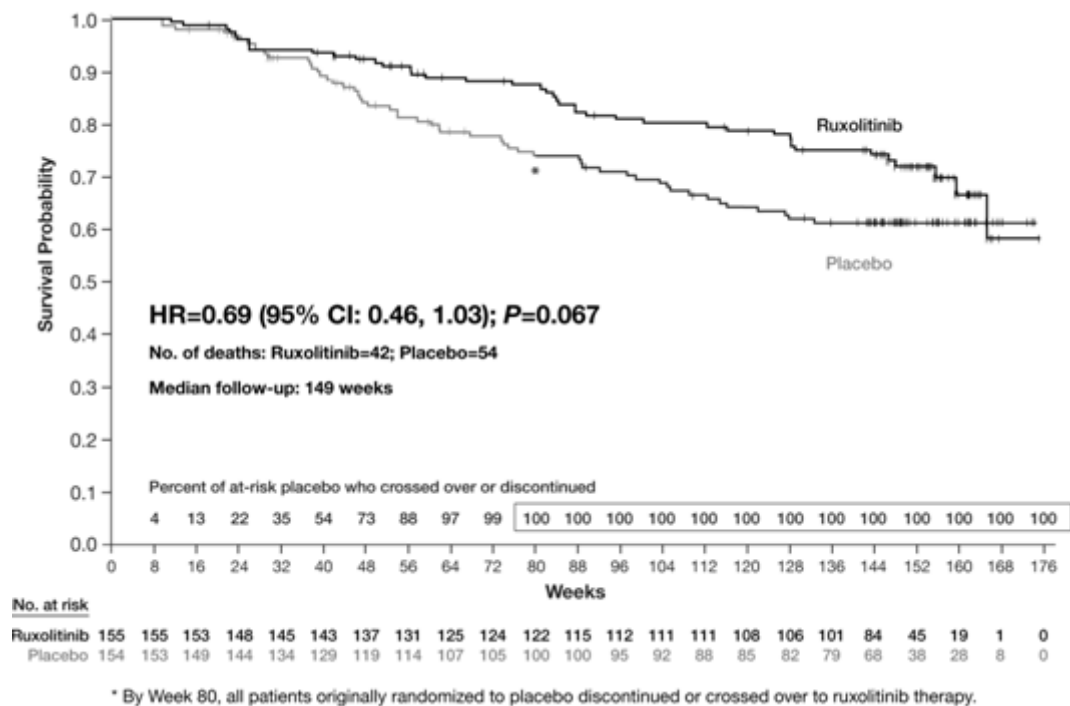
Badanie	Źródło	okres obserwacji	interwencja	zgon			HR*† (95%CI)	p*
				n	N	%		
COMFORT-I	Verstovsek 2013a ¹²	mediana 102 tyg.	ruksolitynib	27	155	17,4	0,58 (0,36; 0,95)	0,028
			placebo	41	154	26,6		
	Verstovsek 2013b ¹⁵	mediana 149 tyg.	ruksolitynib	42	155	27,1	0,69 (0,46; 1,03)	0,067
			placebo	54	154	35,1		
COMFORT-II	Cervantes 2012 ¹⁶	mediana 112 tyg.	ruksolitynib	20	146	13,7	0,52 (0,27; 1,00)	bd
			BAT	16	73	21,9		
	Cervantes 2013 ¹⁴	mediana 151 tyg.	ruksolitynib	29	146	19,9	0,48 (0,28; 0,85)	0,009
			BAT	22	73	30,1		

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

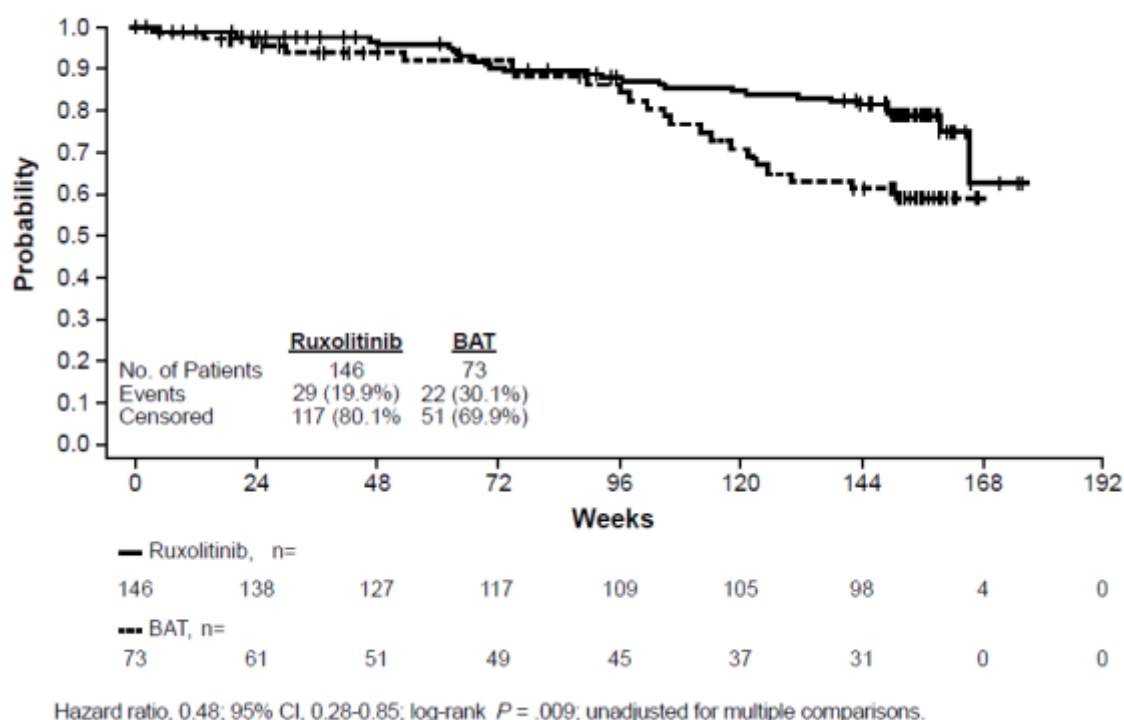
Ryc. 12. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruxolitynib vs placebo – mediana obserwacji 102 tyg. (źródło: Verstovsek 2013a¹²).



Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruxolitynib vs placebo – mediana obserwacji 149 tyg. (źródło: Verstovsek 2013b¹⁵).



Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-II: ruksolitynib vs BAT – mediana obserwacji 151 tyg. (źródło: Cervantes 2013¹⁴).



4.2.8.1.4 Jakość życia

Badanie COMFORT-I

Podczas badania COMFORT-I, zarówno po 2-letnim jak i 3-letnim okresie obserwacji, wykazano że leczenie ruksolitynibem wiązało się z długotrwałą poprawą jakości życia pod względem ogólnego stanu zdrowia oraz każdej z pięciu domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30.^{12,15} Średnia zmiana w ogólnej ocenie stanu zdrowia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 od 48. tyg. do 96. tyg. terapii była większa niż 10 punktów.¹²

4.2.8.2 Bezpieczeństwo

4.2.8.2.1 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Badanie COMFORT-I

Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 2-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-I w grupie ruksolitynibu wyniósł 7,1%. Odsetek pacjentów z grupy BAT, którzy po włączeniu do fazy rozszerzonej przerywali leczenie ruksolitynibem wyniósł 6,3%.¹²

Badanie COMFORT-II

Odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 3-letniego okresu obserwacji w badaniu COMFORT-II w grupie ruksolitynibu wyniósł 16,4%. Odsetek pacjentów z grupy BAT, którzy po włączeniu do fazy rozszerzonej przerywali leczenie ruksolitynibem wyniósł 13,3%.¹⁴

4.2.8.2.1 Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Badanie COMFORT-I

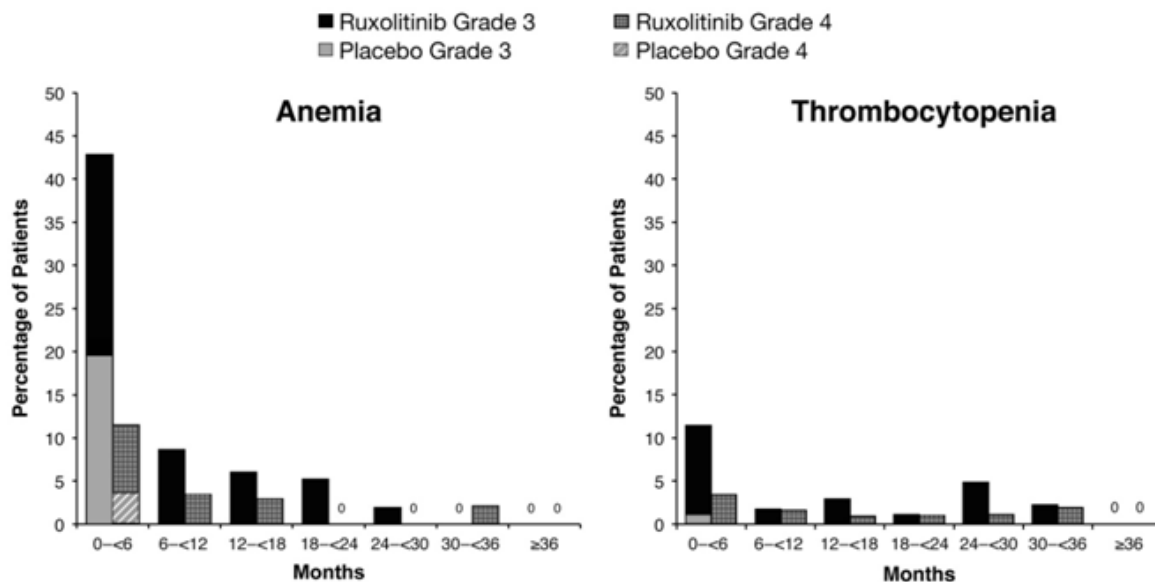
W badaniu COMFORT-I, podczas 2-letniej i 3-letniej obserwacji, najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były trombocytopenia i anemia wśród pacjentów kontynuujących leczenie ruksolitynibem.^{12,15} Częstość nowych przypadków anemii stopnia 3. i 4. wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu była największa podczas pierwszych 6-ciu mies. terapii (około 30%) i zmniejszała się wraz z wydłużaniem terapii (< 5%; Ryc. 15). Nie odnotowano nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej u pacjentów w grupie ruksolitynibu. Po rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem przez pacjentów pierwotnie włączonych do grupy placebo odnotowano dwa przypadki transformacji białaczkowej.¹² Po kolejnym roku obserwacji odnotowano 4 nowe przypadki transformacji białaczkowej: 2 w grupie pacjentów zrandomizowanych do ruksolitynibu i 2 w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do placebo.¹⁵

Badanie COMFORT-II

W badaniu COMFORT-II, podczas 2-letniej obserwacji, najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi o 3. i 4. stopniu nasilenia były anemia, limfopenia i trombocytopenia. Nie wykazano istotnej różnicy w średniej miesięcznej częstości transfuzji krwinek czerwonych w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT (0,834 w porównaniu do 0,956 jednostek koncentratu krwinek czerwonych).¹⁶

W trakcie 3-letniego okresu obserwacji najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ruksolitynibu i u pacjentów z grupy BAT, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej badania były anemia i trombocytopenia (Tab. 33). Poziom hemoglobiny u pacjentów z grupy ruksolitynibu spadł w ciągu pierwszych 12 tyg. terapii a następnie wzrósł i ustabilizował się na poziomie zbliżonym do poziomu wyjściowego, przed rozpoczęciem leczenia. Średni poziom płytek krwi u pacjentów leczonych ruksolitynibem w całym horyzoncie czasowym badania był niższy niż przed rozpoczęciem leczenia i pozostawał na stałym poziomie (Ryc. 16). Podczas przedłużonej fazy badania wystąpienie transformacji białaczkowej u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu i BAT stwierdzono odpowiednio u 5 (3,4%) i 4 (5,5%) pacjentów.¹⁴

Ryc. 15. Częstość występowania nowych przypadków anemii i trombocytonii stopnia 3. i 4. w grupie ruxolitynybu i placebo w trakcie 3-letniej obserwacji podczas badania COMFORT-I; grupa ruxolitynybu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa placebo – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (źródło: Verstovsek 2013b¹⁵)

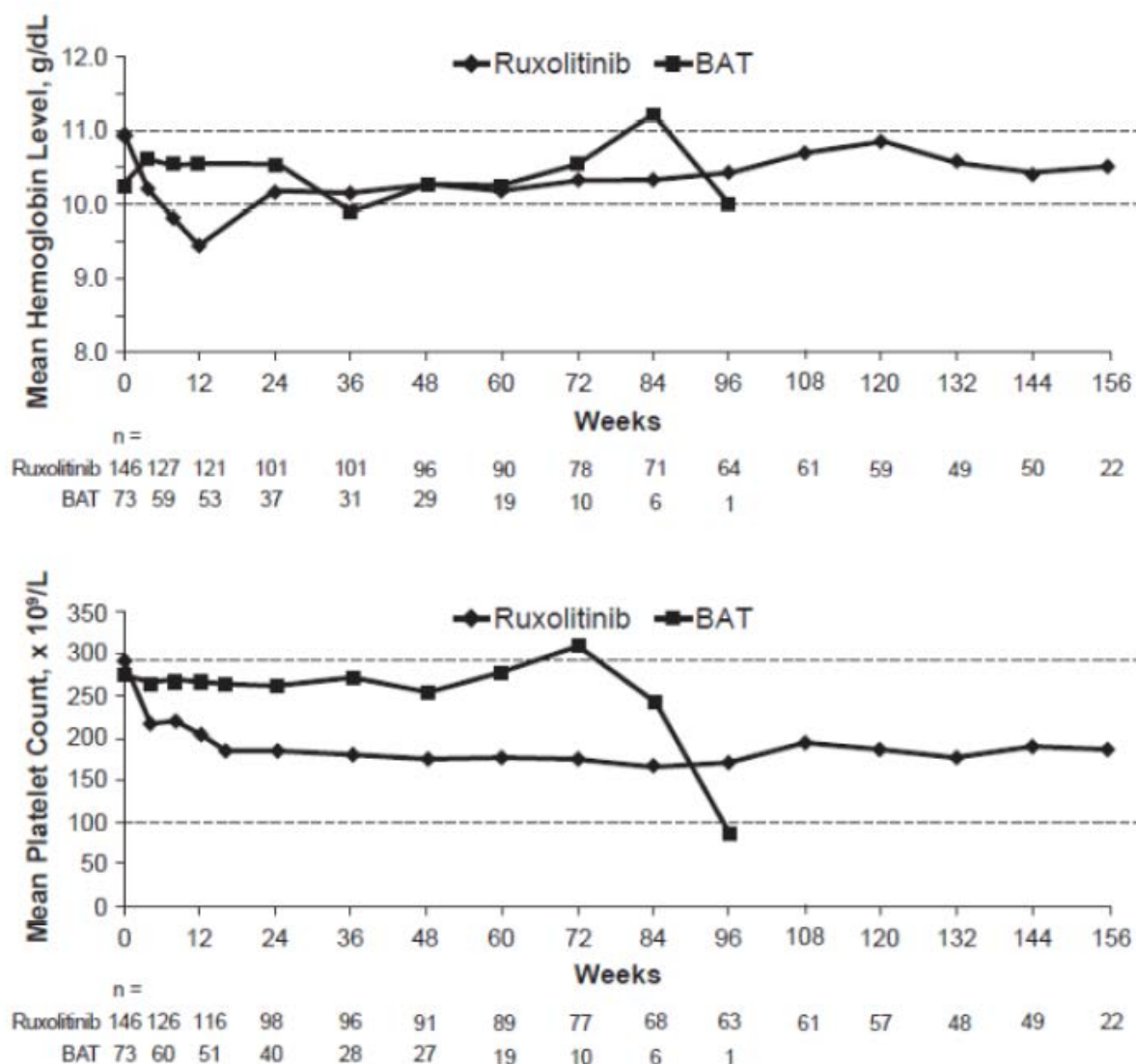


All patients receiving placebo at the primary analysis crossed over or discontinued within 3 months of the primary analysis; therefore, data for patients receiving placebo is shown for 0-6 months only.

Tab. 33. Częstość występowania nowych przypadków lub pogorszenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II w fazie randomizowanej i przedłużonej (źródło: Cervantes 2013¹⁴).

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib	BAT
	faza randomizowana + faza przedłużona; % (n) (N=146)	po przejściu na leczenia ruksolitynibem w fazie przedłużonej; % (n) (N=45)
anemia	82,2% (120)	77,8% (35)
anemia st. 3. i 4.	42,5% (62)	44,4% (20)
leukopenia	22,6% (33)	24,4% (11)
leukopenia st. 3. i 4.	4,1% (6)	13,3% (6)
limfocytopenia	58,2% (85)	55,6% (25)
limfocytopenia st. 3. i 4.	27,4% (40)	22,2% (10)
obniżony poziom neutrofilii	15,8% (23)	20,0% (9)
obniżony poziom neutrofilii st. 3. i 4.	7,5% (11)	15,6% (7)
trombocytopenia	74,0% (108)	66,7% (30)
trombocytopenia st. 3. i 4.	13,0% (19)	24,4% (11)

Ryc. 16. Średni poziom hemoglobiny i płytek krwi u pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT podczas badania COMFORT-II; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa BAT – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (źródło: Cervantes 2013¹⁴).



4.2.8.2.2 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane

Badanie COMFORT-I

Podczas badania COMFORT-I, w trakcie 3-letniej obserwacji, nie stwierdzono istotnych zmian w częstości i nasileniu niehematologicznych działań niepożądanych występujących u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w porównaniu z częstościami obserwowanymi podczas fazy randomizowanej badania. Najczęściej raportowano zdarzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia i były nimi: zmęczenie, biegunka, wybroczyny i obrzęk obwodowy (Tab. 34).¹⁵

Badanie COMFORT-II

Podczas badania COMFORT-II, w trakcie 3-letniej obserwacji, najczęściej raportowanymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia o 1. lub 2. stopniu nasilenia.^{16,14} Zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w grupie ruksolitynibu podczas długotrwałej terapii w porównaniu z częstością obserwowaną podczas fazy randomizowanej badania. (Tab. 35).¹⁴

Tab. 34. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane podczas badania COMFORT-I w fazie randomizowanej i w fazie przedłużonej, podczas 2-letniego okresu obserwacji (źródło: Verstovsek 2013a¹⁶).

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib	placebo	ruksolitynib			
	< 6 mies.		6-12 mies.	12-18 mies.	18-24 mies.	>24 mies.
bezsennaść	10,7%	10,7%	4,2%	2,0%	2,8%	4,1%
biegunka	23,2%	22,9%	5,7%	5,7%	3,4%	10,3%
ból brzucha	10,1%	40,7%	5,0%	4,9%	0,0%	8,2%
ból głowy	15,5%	5,0%	0,9%	2,1%	1,5%	0,0%
ból kończyn	11,4%	10,7%	8,5%	4,3%	1,6%	0,0%
ból stawów	10,1%	7,9%	2,5%	5,0%	0,0%	4,4%
duszność	16,8%	16,1%	4,5%	6,4%	4,8%	4,9%
gorączka	11,3%	6,4%	2,4%	3,7%	6,7%	8,2%
nudności	12,8%	17,0%	5,2%	3,0%	0,0%	8,0%
obrzęk obwodowy	16,7%	23,2%	5,3%	6,3%	4,8%	5,1%
wybroczyny	18,1%	9,2%	5,5%	4,3%	1,6%	0,0%
wynioły	12,0%	10,8%	2,5%	1,0%	0,0%	4,0%
zaparcia	12,0%	12,1%	4,2%	5,9%	4,3%	8,7%
zawroty głowy	14,2%	6,5%	5,3%	6,5%	3,2%	4,5%
zmęczenie	25,7%	31,9%	5,8%	7,9%	8,4%	5,4%

Tab. 35. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane podczas badania COMFORT-II w fazie randomizowanej i w fazie przedłużonej, podczas 3-letniego okresu obserwacji. Miara wyników: częstość na 100 pacjentolat terapii (źródło: Cervantes 2013¹⁴).

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana N=146	faza randomizowana + faza przedłużonej N=146	faza randomizowana N=73	po przejściu na leczenia ruksolitynibem w fazie przedłużonej N=45
pacjentolata terapii	170,12	304,87	66,98	44,95
wszystkie stopnie nasilenia (stopnia 3. lub 4.) – częstość/100 pacjentolat terapii				
astenia	16,5 (2,4)	11,5 (1,6)	13,4 (1,5)	17,8 (2,2)
bezsenna	5,3 (0)	3,9 (0)	10,5 (0)	8,9 (0)
biegunka	22,3 (1,2)	15,4 (0,7)	19,4 (0)	20 (0)
ból brzucha	10 (2,9)	6,6 (1,6)	19,4 (4,5)	6,7 (2,2)
ból głowy	10,6 (1,2)	6,9 (0,7)	6 (0)	15,6 (0)
ból kończyn	10 (0,6)	7,2 (0,3)	6 (0)	20 (0)
ból pleców	10,6 (1,8)	7,5 (1,3)	14,9 (0)	6,7 (0)
ból stawów	11,2 (1,2)	8,9 (0,7)	10,5 (0)	13,3 (2,2)
duszność	14,1 (1,2)	11,2 (1,3)	22,4 (4,5)	20 (2,2)
gorączka	12,9 (1,8)	11,5 (1,3)	10,5 (0)	13,3 (0)
kaszel	12,9 (0)	10,5 (0)	17,9 (1,5)	11,1 (2,2)
krwawienie z nosa	7,6 (0)	5,2 (0,7)	7,5 (0)	11,1 (0)
nudności	12,3 (0,6)	8,9 (0,3)	10,5 (0)	8,9 (0)
obrzęk obwodowy	20 (0)	17,4 (0)	31,4 (1,5)	17,8 (2,2)
przyrost masy ciała	13,5 (1,8)	9,5 (1)	1,5 (0)	8,9 (0)
świąd	5,3 (0)	5,2 (0)	19,4 (0)	8,9 (0)

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib		BAT	
	faza randomizowana N=146	faza randomizowana + faza przedłużonej N=146	faza randomizowana N=73	po przejściu na leczenie ruksolitynibem w fazie przedłużonej N=45
zapalenie nosogardzieli	15,9 (0)	11,8 (0)	14,9 (0)	8,9 (0)
zapalenie oskrzeli	10,6 (1,2)	11,5 (1,3)	9 (1,5)	6,7 (0)
zmęczenie	13,5 (0,6)	11,2 (0,7)	11,9 (0)	13,3 (2,2)

4.2.8.2.3 Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu

Podczas badania COMFORT-II, w trakcie 3-letniej obserwacji, oceniano zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, zdefiniowane na podstawie wcześniej określonego lub potencjalnego szkodliwego działania ruksolitynibu. Do zdarzeń tych zaliczono: anemię, trombocytopenię, leukopenię, krwawienia, infekcje, przyrost masy ciała, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, podwyższony poziom transaminaz, zwiększone ciśnienie skurczowe, wtórne nowotwory. Częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu malała wraz z dłuższym czasem ekspozycji na ruksolitynib. Najwyższą częstość zdarzeń niepożądanych w tym anemii, trombocytopenii i infekcji ogółem raportowano podczas pierwszych 6 mies. badania (Tab. 36).¹⁴

Tab. 36. Częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie ruksolitynib w 6-cio miesięcznych przedziałach czasowych podczas badania COMFORT-II (źródło: Cervantes 2013¹⁴).

Zdarzenie niepożądane	ruksolitynib – faza randomizowana + faza przedłużona						
	0-24 tydz. (N=146)	24-48 tydz. (N=134)	48-72 tydz. (N=116)	72-96 tydz. (N=101)	96-120 tydz. (N=93)	120-144 tydz. (N=81)	144-168 tydz. (N=72)
	%	%	%	%	%	%	%
anemia	34,9	12,7	8,6	13,9	8,6	7,4	8,3
trombocytopenia	43,2	22,4	15,5	12,9	10,8	12,3	2,8
krwawienie ogółem	17,1	14,2	9,5	11,9	7,5	9,9	6,9
krwawienie z nosa	6,8	1,5	0,9	4,0	0,0	1,2	1,4
krwiak	5,5	4,5	3,4	1,0	0,0	2,5	1,4

Zdarzenie niepo- żądane	ruksolitynib – faza randomizowana + faza przedłużona						
	0-24 tydz.	24-48 tydz.	48-72 tydz.	72-96 tydz.	96-120 tydz.	120-144 tydz.	144-168 tydz.
	(N=146) %	(N=134) %	(N=116) %	(N=101) %	(N=93) %	(N=81) %	(N=72) %
infekcje ogółem	50,0	35,1	37,9	25,7	43,0	33,3	25,0
zapalenie oskrzeli	3,4	6,7	8,6	3,0	10,8	4,9	4,2
nieżyt żołądka i jelit	5,5	3,0	0,9	1,0	2,2	1,2	0,0
zapalenie nosogardzieli	13,7	5,2	7,8	4,0	10,8	3,7	4,2
infekcja dróg moczowych	4,8	2,2	5,2	4,0	5,4	3,7	2,8
przyrost masy ciała	8,2	8,2	5,2	5,0	2,2	0,0	0,0

4.2.8.2.4 Zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia ruksolitynibem

Podczas przedłużonej fazy badań COMFORT-I i COMFORT-II raportowano nowe zdarzenia niepożądane lub nasilenie istniejących po zakończeniu terapii ruksolitynibem. Częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych po zakończeniu terapii ruksolitynibem nie różniła się od częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowych podczas przyjmowania leku.^{12,14} Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. po odstawieniu leczenia ruksolitynibem w badaniu COMFORT-I wyniosła 36% w grupie ruksolitynibu i 50% w grupie pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo.¹² Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane podczas badania COMFORT-II po odstawieniu ruksolitynibu, w tym w grupie BAT po włączeniu do fazy przedłużonej badania, wyniósł około 30% w każdej z grup. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożadanymi były infekcje (14%) i trombocytopenia (10%).¹⁴

4.2.9 Informacje z EMA i FDA dotyczące bezpieczeństwa ruksolitynibu.

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono zakres zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.¹ W dniu 09.012.2013 przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ruksolitynibu, które zostały opublikowane po publikacji ChPL Jakavi® przez EMA oraz FDA. Ponadto nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa ruksolitynibu na stronie internetowej URPL.

5 OGRANICZENIA ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono dwa przeglądy systematyczne, w tym jeden przegląd przygotowany przez kanadyjską agencję *pan-Canadian Oncology Drug Review*, wydającą rekomendacje dotyczące leków stosowanych w onkologii. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się wyłącznie do skuteczności ruksolitynibu. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii mielofibrozy opisano szerzej w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego dotyczącą Jakavi®.

W przeglądzie systematycznym pOCDR wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo jak i najlepszą dostępną terapią (BAT) wiązało się z istotnym zmniejszeniem objętości śledziony. Leczenie ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązało się ze zmniejszeniem wskaźnika nasilenia objawów klinicznych. Pierwotna analiza wyników badań nie wykazała istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym w grupie ruksolitynibu w porównaniu zarówno z placebo jak i BAT. Po rozszerzonym okresie obserwacji (mediana 51 tyg.) wykazano istotną przewagę ruksolitynibu wobec placebo pod względem przeżycia całkowitego (HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98; p=0,04). Pod względem bezpieczeństwa terapia ruksolitynibem wiązała się z większą częstością zdarzeń niepożądanych o 3. i 4. stopniu nasilenia. Częstość przerwania terapii lub zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupami kontrolnymi.

6.3 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Ruksolitynib vs placebo (1 RCT, N=309)

Analiza skuteczności wykazała przewagę ruksolitynibu w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% w stosunku do poziomu wyjściowego, było 65-razy większe (p<0,001) w grupie przyjmujących ruksolitynib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Warty podkreślenia jest fakt, że w grupie placebo odpowiedź na leczenie wystąpiła tylko u jednego pacjenta (0,7% z 153 pacjentów). Wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem zaobserwowano średnie zmniejszenie objętości śledziony o 32%, podczas gdy w grupie pacjentów nieprzyjmujących aktywnego leczenia odnotowano średnie zwiększenie o 8%. Zmniejszenie objętości śledziony zaobserwowano podczas pierwszego pomiaru tj. w 12 tyg. terapii. Odpowiedź na leczenie była długotrwała – prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie przez ponad 132 tyg. w grupie pacjentów stosujących ruksolitynib wyniosło 53%.¹⁵

Drugorzędowym punktem końcowym była ocena nasilenia objawów mielofibrozy z użyciem chorobowo specyficznego kwestionariusza MFSAF v 2.0. Prawdopodobieństwo

redukcji wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o co najmniej 50%, mierzonym za pomocą kwestionariusza MFSAF v 2.0, było istotnie większe w grupie ruksolitynibu porównaniu do grupy placebo (RR=8,66; 95%CI: 4,35; 17,25). Analiza *post hoc* wykazała, że wraz ze zmniejszeniem objętości śledziona wystąpiła większa poprawa pod względem TSS w grupie leczonych ruksolitynibem. Warty podkreślenia jest fakt, że istotną poprawę zaobserwowano w grupie pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie objętości śledziona już o 10%.³⁸

W analizie eksploracyjnej oceniano jakość życia zależną od zdrowia (HRQoL). Zarejestrowane zmiany w odniesieniu do poziomu wyjściowego dotyczyły wszystkich domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 ($p < 0,001$) z wyjątkiem domeny funkcjonowania kognitywnego ($p = 0,06$) oraz skali nasilenia zmęczenia PROMIS ($p < 0,0001$), na korzyść terapii ruksolitynibem. Ponadto w skali PGIC, oceniającej ogólne wrażenie zmiany stanu chorego dotyczącego odczuwanych objawów choroby, pacjenci leczeni ruksolitynibem znamienne częściej wskazywali na poprawę w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących leczenia aktywnego ($p < 0,0001$). W analizie *post hoc* wykazano, że poprawa jakości życia korelowała ze zmniejszeniem objętości śledziona. W grupie leczonych ruksolitynibem, u których wystąpiło zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 10%, odnotowano istotną poprawę zarówno w skali nasilenia zmęczenia jak i ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w porównaniu do grupy z placebo.³⁸

Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w horyzoncie czasowym założonym dla tego punktu końcowego, co oznacza że ponad połowa pacjentów w grupie ruksolitynibu pozostawała nadal w badaniu. Podczas randomizowanej fazy badania (po 32 tyg. obserwacji) przeżycie całkowite (OS) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Natomiast po rozszerzonym okresie obserwacji zarówno po rocznym jak i 2-letnim okresie obserwacji przeżycie całkowite w grupie ruksolitynibu było istotnie większe w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98 i HR=0,58; 95%CI: 0,36; 0,95¹²). Najnowsze dane, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, obejmujące 3-letni okres obserwacji pacjentów wskazują na tendencję ruksolitynibu do zwiększania przeżycia całkowitego w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego (HR=0,69; 95%CI: 0,46; 1,03, $p = 0,067$).¹⁵

Pod względem bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapią ruksolitynibem a placebo pod względem częstości przerwania terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RR=1,06; 95%CI: 0,64; 1,76). Terapia ruksolitynibem w porównaniu do braku aktywnego leczenia wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia głównie hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak: anemia (wszystkie stopnie: RR=1,11; 95%CI: 1,03; 1,19; 3 i 4 stopnia: RR=2,35; 95%CI: 1,62; 3,41), neutropenia, (wszystkie stopnie: RR=4,71; 95%CI: 2,01; 11,02; st. 3. i 4.: RR=3,57; 95%CI: 1,02; 12,55), trombocytopenia (wszystkie stopnie: RR=2,29; 95%CI: 1,76; 2,97; 3 i 4 stopnia: RR=9,74; 95%CI: 2,32; 40,96). Spośród pacjentów wyjściowo sklasyfikowanych jako zależni od transfuzji, niezależność uzyskał podobny odsetek pacjentów w grupie ruksoli-

tynibu w porównaniu do grupy placebo ($p=0,641$). Wymienione wyżej działania niepożądane dotyczące zaburzeń krwi i układu chłonnego zawarte są w ChPL Jakavi® wśród bardzo często występujących działań niepożądanych ruksolitynibu, które są wskazaniem do zmniejszenia dawki leku. Wystąpienie anemii, leukopenii lub trombocytopenii jest odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub wstrzymaniu podawania ruksolitynibu lub też, w uzasadnionych przypadkach, transfuzji krwi.³⁹ Podczas badania COMFORT-I stwierdzono, że najniższy poziom hemoglobiny u pacjentów stosujących ruksolitynib wystąpił od około 8 do 12 tyg. terapii a następnie wzrósł i ustabilizował się w 24. tyg. terapii na poziomie zbliżonym do poziomu wyjściowego, przed rozpoczęciem leczenia. Efekt ten zaobserwowano u większości pacjentów bez względu od przeprowadzanych wcześniej transfuzji czerwonych krwinek oraz niezależnie od zmiany dawkowania.¹¹ Ponadto w przedłużonej fazie badania COMFORT-I stwierdzono, że częstość przetoczeń krwi po 36 tyg. terapii spadła i była podobna do występującej w grupie placebo.¹²

W przypadku niehematologicznych zdarzeń niepożądanych terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha (wszystkie stopnie: $RR=0,25$; $95CI: 0,15; 0,42$; stopnia 3. i 4: $RR=0,23$; $95\%CI: 0,08; 0,67$), oraz większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy wszystkich stopni ($RR=2,80$; $95\%CI: 1,29; 6,07$), zawrotów głowy wszystkich stopni ($RR=2,24$; $95\%CI: 1,10; 4,55$) oraz wybroczyn ($RR=2,02$; $95\%CI: 1,11; 3,67$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w trakcie stosowania ruksolitynibu w porównaniu do placebo pod względem prawdopodobieństwie wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu COMFORT-I.

Ruksolitynib vs najlepsza dostępna terapia (BAT) (1 RCT; N=219)

Analiza skuteczności wykazała znaczącą przewagę ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT) pod względem odpowiedzi na leczenie. Prawdopodobieństwo zmniejszenia objętości śledziony o co najmniej 35% w grupie ruksolitynibu w porównaniu z BAT było większe o 45-razy ($p=0,007$) i 40-razy ($p=0,009$) po odpowiednio 24. tyg. i 48. tyg. leczenia. Wśród chorych leczonych ruksolitynibem stwierdzono średnie zmniejszenie objętości śledziony o 30% w porównaniu do średniego powiększenia śledziony o 7,3% wśród pacjentów otrzymujących BAT ($p<0,001$). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 12,3 (12,1-14,4) tyg. wśród pacjentów otrzymujących ruksolitynib. W grupie pacjentów leczonych BAT zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% wystąpiła tylko u jednego pacjenta po 12 tyg. terapii. Odpowiedź na leczenie była długotrwała. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem do 48. oraz 144 tyg. terapii wyniosło odpowiednio 73% ($95\%CI: 61\%; 82\%$) i 50% ($95\%CI: 36\%; 63\%$, Ryc. 11).¹⁴ Analiza *post hoc* wyników badania COMFORT-II wykazała, że odpowiedź na leczenie wystąpiła we wszystkich podgrupach pacjentów otrzymujących ruksolitynib niezależnie od płci, wieku, obecności mutacji *JAK2 V617F*, kategorii ryzyka według IPSS, wyjściowej objętości śledziony, typu mielofibrozy ani od początkowej dawki ruksolitynibu.⁴⁰ Długotrwałą odpowiedzią na leczenie wykazano również w badaniu klinicznym fazy I/II. Zmniejszenie długości śledziony o co

najmniej 50% (odpowiedź kliniczna wg kryteriów IWG-MRT) trwające ponad 12 miesięcy zaobserwowano u ponad 70% pacjentów otrzymujących zarejestrowane obecnie dawki ruksolitynibu. Ponadto, poza zmniejszeniem objętości śledziony, długotrwała terapia ruksolitynibem może prowadzić do opóźnienia progresji stopnia zwłóknienia szpiku w porównaniu do standardowo stosowanej terapii.⁴⁷ Analiza przeprowadzona przez Kvasnicka i wsp. (2013)^{59,60} wykazała, że ryzyko wystąpienia zwiększenia stopnia zwłóknienia szpiku kostnego było istotnie mniejsze w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą pacjentów stosujących standardową terapię po 60. mies. leczenia (OR=0,07; 95%CI: 0,01; 0,34; patrz rozdział 6.6, Tab. 38).

U około 20% chorych na mielofibrozę dochodzi do transformacji białaczkowej, która jest główną przyczyną zgonu wśród tej populacji pacjentów.⁴¹ W badaniu COMFORT-II częstość transformacji białaczkowej była mniejsza w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu COMFORT-II nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu wolnym od białaczki (LFS) pomiędzy pacjentami przyjmującymi ruksolitynib a BAT. Podczas przedłużonej fazy badania wystąpienie transformacji białaczkowej u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu i BAT stwierdzono odpowiednio u 3,4% i 5,5% pacjentów.¹⁴

Nie stwierdzono przewagi ruksolitynibu w przeżyciu całkowitym (OS) w horyzoncie czasowym randomizowanej fazy badania COMFORT-II. Mediana przeżycia nie została osiągnięta, a przeżycie całkowite było podobne pomiędzy grupami zarówno po 48 tyg. obserwacji (HR=0,70; 95%CI: 0,20; 2,49) jak i po rozszerzonym okresie obserwacji o medianie 61,1 tyg. (HR=1,01; 95%CI: 0,32; 3,24). Badanie nie zostało zaprojektowane by wykryć różnicę w przeżyciu całkowitym pomiędzy analizowanymi terapiami. Ponadto należy podkreślić, że analiza przeżycia całkowitego jest utrudniona z uwagi na przejście około 25% pacjentów z ramienia najlepszej dostępnej terapii do ramienia ruksolitynibu podczas randomizowanej fazy badania COMFORT-II. Dodatkowo brak jest danych o przeżyciu około 12% pacjentów, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu. Zaktualizowana ocena przeżycia po 2-letnim okresie obserwacji wykazała, że leczenie ruksolitynibem może mieć korzystny wpływ na przeżycie całkowite w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (HR=0,52; 95%CI: 0,27; 1,00 w opublikowanym abstrakcie konferencyjnym ASH 2012¹⁶). Przeżycie całkowite po kolejnym roku obserwacji wskazuje na istotną statystycznie przewagę ruksolitynibu względem BAT pod względem przeżycia całkowitego (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85; p=0,009).¹⁵

Ocena HRQoL stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu COMFORT-II. W grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę w odniesieniu do ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania mierzonego kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 oraz wszystkich podskal dotyczących objawów choroby. Istotną klinicznie różnicę (ponad 10 pkt.) w porównaniu do poziomu wyjściowego odnotowano w przypadku pytań dotyczących objawów choroby takich jak bezsenność i zmęczenie. Ponadto w grupie ruksolitynibu odnotowano poprawę jakości życia mierzoną kwestionariuszem FACT-Lym. Największą średnią

zmianę w grupie leczonych ruksolitynibem odnotowano dla ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-Lym (11,3 vs -0,9 w grupie leczonych BAT) oraz wskaźnika TOI, stanowiącego sumę punktów uzyskanych z domen dotyczących stanu fizycznego oraz funkcjonowania oraz podskali LymS (9,1 vs -0,9 w grupie leczonych BAT). Analiza *post hoc* wykazała, że różnice w średnich zmianach parametrów subskali FACT-G, wskaźnika TOI oraz FACT-Lym pomiędzy grupą z ruksolitynibem w porównaniu do grupy z BAT były istotne statystycznie ($p < 0,05$).⁴²

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia ruksolitynibem w porównaniu do terapii BAT wiązała się z podobnym ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=1,60; 95%CI: 0,51; 5,01). Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była anemia. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia oraz pozostałych ciężkich zdarzeń nie różniło się istotnie pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą BAT. Pod względem hematologicznych zdarzeń niepożądanych terapia ruksolitynibem wiązała się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia trombocytopenii (wszystkie stopnie: RR=2,34; 95%CI: 1,59; 3,44; 3. i 4. stopień: RR=9,74; 95%CI: 2,32; 40,96). Podobnie jak w badaniu COMFORT-I, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były anemia i trombocytopenia. Prawdopodobieństwo występowania tych zdarzeń nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy terapią ruksolitynibem a BAT. Pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niehematologicznych raportowanych w trakcie badania COMFORT-II nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią ruksolitynibem a BAT.

6.4 Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno opracowanie opublikowane w czasopiśmie recenzowanym, dotyczące skuteczności praktycznej ruksolitynibu po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych (Geyer 2013⁴³), którego wyniki prezentowane były wcześniej podczas konferencji EHA w 2012 roku (Geyer 2012⁴⁴). Wyniki analizy Geyer 2013 są zgodne z wynikami randomizowanych badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II i potwierdzają skuteczność ruksolitynibu w zmniejszaniu wielkości śledziony i objawów ogólnych u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną.

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

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

Dane dotyczące skuteczności dostępne były dla 22 pacjentów, po okresie obserwacji o medianie 72 dni (4; 144). Stwierdzono zmniejszenie wielkości śledziony u 64% pacjentów, natomiast brak wyczuwalnej śledziony w badaniu palpacyjnym stwierdzono u 36% chorych. Odnotowano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych takich jak: zmęczenie (u 75% pacjentów), wczesne uczucie sytości (71%), poty nocne (53%), ból brzucha (71%), świąd (56%), utrata masy ciała (69%), ból kości (33%) i gorączka (33%). Dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych dostępne były dla wszystkich pacjentów i dotyczyły głównie anemii i trombocytopenii. Przeprowadzenie przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych było konieczne u 9 pacjentów, z czego u trzech chorych występował obniżony poziom hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem (< 9 g/dl). Zmniejszenie liczby płytek krwi wystąpiło u większości pacjentów i było o łagodnym stopniu nasilenia, w tym u pacjentów z obniżoną, początkową liczbą płytek krwi. U wszystkich pacjentów z początkowo obniżoną liczbą płytek krwi odnotowywano zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych. Terapię ruksolitynibem przerwało 4 pacjentów (14%) z powodu progresji choroby wymagającej przeprowadzenia przeszczepu szpiku kostnego (N=2), braku zmniejszenia objawów ogólnych (N=1) i biegunki (N=1). Dwóch pacjentów ze stwierdzoną anemią przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem przerwało terapię z powodu nasilającej się cytopenii. Po przerwaniu terapii ruksolitynibem nie stwierdzano nasilenia objawów ogólnych u żadnego z pacjentów.⁴³

6.5 Wyniki innych analiz

Poniżej omówiono dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu. Należy mieć na uwadze, że dane te stanowią dowody naukowe o niższym poziomie wiarygodności niż randomizowane badania kliniczne.

Tefferi i wsp. (2011a)⁴⁵ w formie krótkiego raportu, przedstawili opis serii przypadków wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie ruksolitynibem w jednym z ośrodków w ramach nierandomizowanego badania I/II fazy. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie po 1., 2. i 3. roku terapii wyniósł odpowiednio 51%, 72% i 89%. Po przerwaniu leczenia ruksolitynibem u większości pacjentów stwierdzano nawrót objawów ogólnych związanych z mielofibrozą i powiększenie śledziony. Pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji po odstawieniu leku z powodu zaostrzenia splenomegalii, objawów związanych z mielofibrozą, nasilenia cytopenii i sporadycznie dekompensacji hemodynamicznej lub objawów zespołu wstrząsu toksycznego. Jeden z pacjentów zmarł z powodu innych chorób współistniejących. U pozostałych pacjentów złagodzono występujące objawy. Należy podkreślić, że opisane przypadki pochodzą z niewielkiej populacji (51 pacjentów) i z jednego ośrodka klinicznego. Ponadto analiza wtórna wyników bezpieczeństwa randomizowanego badania COMFORT-I potwierdziła, że przerwanie terapii ruksolitynibem wiązało się z pogorszeniem objawów i powrotem do poziomu wyjściowego wskaźnika

nasilenia objawów klinicznych (TSS). Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych nie wykazała różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą placebo, występujących u pacjentów po odstawieniu leczenia ruksolitynibem lub którzy przezwali udział w badaniu.⁷⁰

Verstovsek i wsp. (2012c)⁴⁶ przedstawili długoterminowe wyniki skuteczności leczenia ruksolitynibem, w tym wpływ na przeżycie całkowite (OS), w populacji pacjentów włączonych do badania fazy I/II (badanie INCB18424-251, Verstovsek 2010⁴⁷). Badanie Verstovsek 2010 było badaniem nierandomizowanym, przeprowadzonym w schemacie otwartym, bez grupy kontrolnej. Celem badania było ustalenie najbardziej efektywnego i bezpiecznego dawkowania ruksolitynibu. Do badania Verstovsek 2010 włączano pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło korzystnego efektu lub było nietolerowane. Pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą kwalifikowano do badania, jeżeli mieli splenomegalię (tj. długość śledziony > 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego) i byli z grupy ryzyka pośredniego lub wysokiego wg. systemu Lille (Dupriez, aneks 8.6). Do badania włączono łącznie 153 pacjentów, z których 107 leczonych było w ośrodku MDACC (MD Anderson Cancer Center, Houston). Pozostali pacjenci zostali włączeni do badania w ośrodku Mayo Clinic Rochester.

Celem analizy Verstovsek 2012c była ocena przeżycia całkowitego (OS) pacjentów włączonych do ośrodka MDACC. Grupę kontrolną stanowiła historyczna kohorta pacjentów spełniająca kryteria włączenia do badania Verstovsek 2010, zidentyfikowana na podstawie trzech dużych baz danych – ośrodka MDACC, Uniwersytetu w Pawii (Włochy), szpitala Niguarda ca` Granda (Włochy). Do grupy kontrolnej włączono 310 pacjentów. Szczegółową charakterystykę obu populacji włączonych do analizy Verstovsek 2012c przedstawiono w Tab. 37. Pacjenci leczeni ruksolitynibem byli młodsi niż w grupie kontrolnej – mediana 66 lat (40; 83) w porównaniu do 70 lat (30; 87). Mediana długości śledziony w grupie ruksolitynibu wyniosła 19,0 cm w porównaniu do mediany 6,0 cm w grupie kontrolnej. Mediana okresu obserwacji w grupie ruksolitynibu i kontrolnej wyniosła odpowiednio 32 i 22 miesiące.

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

Leczenie ruksolitynibem związane było z odpowiedzią na leczenie tj. zmniejszeniem długości śledziony o co najmniej 50%, ocenianym w badaniu palpacyjnym. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyniósł 63%. Odpowiedź na leczenie była długotrwała i wyniosła 166 tyg. (mediana). Nasilenie objawów klinicznych mierzone ogólnym wynikiem wskaźnik TSS podczas terapii ruksolitynibem uległo zmniejszeniu o średnio 60% podczas 2-letniego okresu obserwacji.

W trakcie terapii ruksolitynibem zmarło 33 pacjentów w porównaniu do 189 w grupie kontrolnej.⁴⁸ Przeżycie całkowite było lepsze w grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i w subpopulacji z wysokiego ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS (odpowiednio HR=0,58; 95%CI: 0,39; 0,85; Ryc. 17. A i HR=0,50; 95%CI: 0,31; 0,81; Ryc. 17. B). W subpopulacji z grupy ryzyka pośredniego-2 wg IPSS nie wykazano istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą kontrolną (HR=0,85; 95%CI: 0,43; 1,71; Ryc. 17. C). Nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów stosujących ruksolitynib pomiędzy subpopulacją z grupy ryzyka wysokiego i pośredniego-2 wg IPSS (HR=1,36; 95%CI: 0,64; 2,89). Dodatkowa analiza eksploracyjna wykazała, że czynnikiem istotnie wpływającym na przeżycie całkowite wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem był stopień zmniejszenia śledziony. Przeżycie całkowite u pacjentów, u których wystąpiło zmniejszeniem długości śledziony o co najmniej 50% było istotnie większe w porównaniu z pacjentami ze zmniejszeniem o co najwyżej 25% (HR=0,22; 95%CI: 0,10; 0,51; p=0,0001, Ryc. 18).

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

Odmienne wyniki uzyskano w analizie przeprowadzonej przez Tefferi i wsp. (2011b),⁴⁹ którzy w formie listu do edytora i doniesienia konferencyjnego (Tefferi 2011c)⁵⁰ przedstawili wyniki długoterminowej obserwacji 51 pacjentów włączonych do I/II fazy badania ruksolitynibu w ośrodku Mayo Clinic Rochester. Analizę przeżycia całkowitego u pacjentów leczonych ruksolitynibem przeprowadzono w porównaniu do grupy kontrolnej, którą stanowiła historyczna kohorta pacjentów. Do grupy kontrolnej włączono 410 pacjentów z mielofibrozą pierwotną leczoną standardową terapią w Mayo Clinic Rochester w okresie 10 lat. Charakterystyka pacjentów leczonych ruksolitynibem, została przedstawiona w Tab. 37.

Częstość przerwania leczenia ruksolitynibem w 1., 2. i 3. roku terapii wyniosła odpowiednio 51%, 72% i 89%. Według ujednoczonych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie mielofibrozy ustanowionych przez IWG-MRT (aneks 8.7), częstość odpowiedzi na leczenie pod względem zmniejszenia objętości śledziony, występowania anemii, objawów ogólnych wyniosła odpowiednio 29%, 21% i 63%.

Do dnia wykonania analizy zmarło 18 pacjentów leczonych ruksolitynibem (35%). Przeżycie całkowite nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi ruksolitynibem a historyczną grupą kontrolną, zarówno w ogólnej populacji pacjentów jak i w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego DIPSS-Plus (odpowiednio p=0,43 i p=0,58; Ryc. 19 A i B).

Różnice w przeżyciu całkowitym pacjentów leczonych ruksolitynibem pomiędzy omówionymi analizami mogły wynikać z różnic w częstości przerwania terapii w każdym z

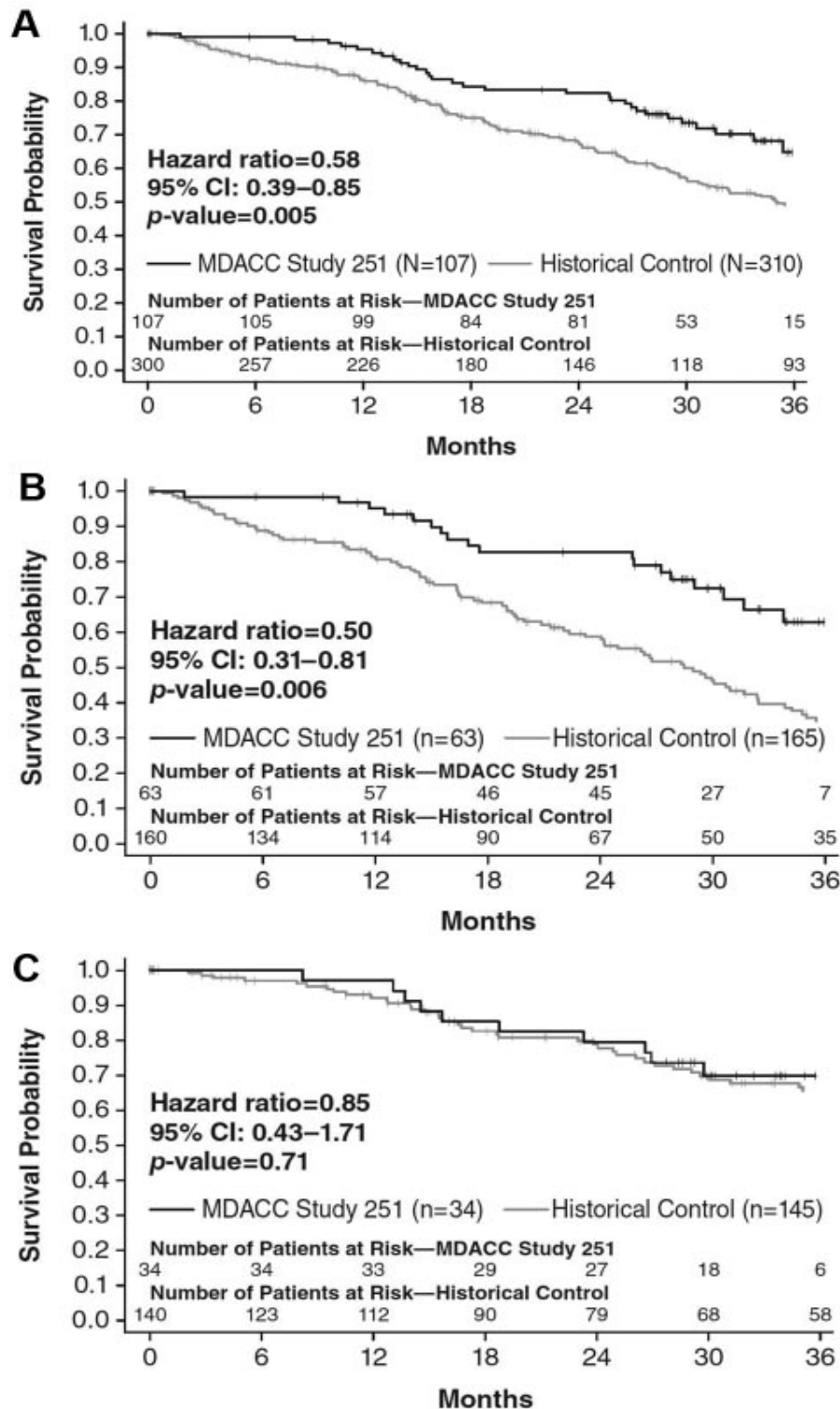
ośrodków klinicznych. Większy odsetek pacjentów przerwał terapię w ośrodku Mayo Clinic Rochester w porównaniu z ośrodkiem MDACC. Ponadto analiza przeżycia pacjentów z ośrodka MDACC oparta została na większej populacji pacjentów leczonych ruksolitynibem. W obu analizach różniły się historyczne grupy kontrolne, wobec których porównano przeżycie całkowite pacjentów leczonych ruksolitynibem. Ponadto na gorsze przeżycie całkowite mogła mieć wpływ niższa średnia ogólna dawka ruksolitynibu, jaką otrzymali pacjenci w ośrodku Mayo Clinic Rochester w porównaniu z ośrodkiem MDACC (Ryc. 20).

Tab. 37. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania I/II fazy ruksolitynibu i historycznej grupy kontrolnej, włączonej do analizy przeżycia całkowitego Verstovsek 2012c.⁴⁶

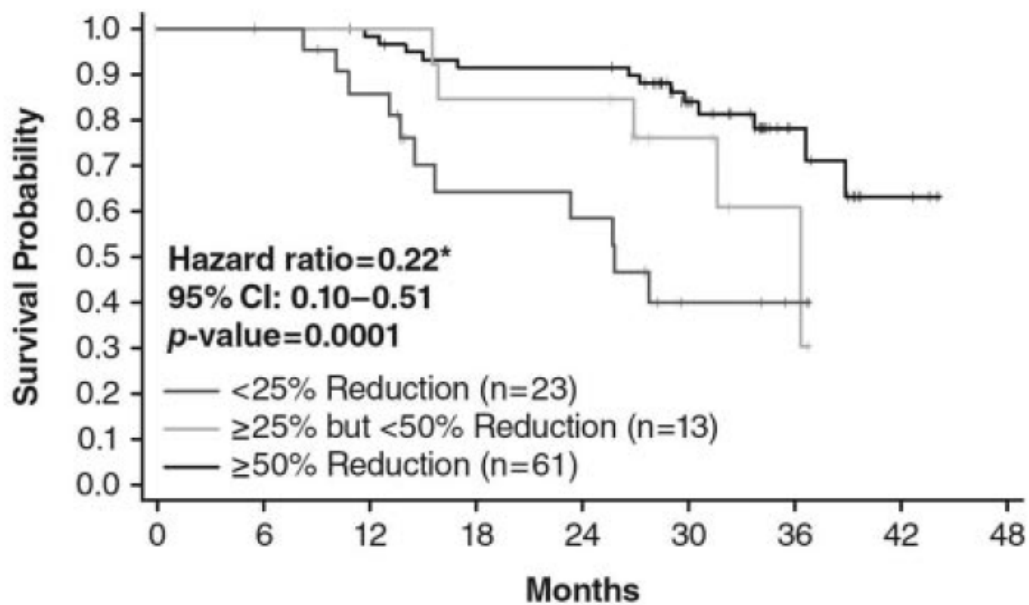
Charakterystyka pacjentów	badanie I/II (INCB18424-251)		
	ośrodek MDACC (N=107)	ośrodek Mayo Clinic Rochester (N=51)	historyczna grupa kontrolna w analizie Verstovsek 2012c ⁴⁶ (N=310)
Wiek, lata (zakres)	66 (40; 83)	61 (39; 79)	70 (30; 87)
pacjenci w wieku ≤ 65 lat, n (%)	53 (49,5)	31 (60,8)	97 (31,3)
pacjenci w wieku > 65 lat, n (%)	54 (50,5)	20 (39,2)	213 (68,7)
Odsetek mężczyzn, n (%)	61 (57,0)	37 (72,5)	203 (65,5)
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%):			
- niskie	0	6 (11,8)	0
- wysokie	10 (9,3)	6 (11,8)	0
- pośrednie-2	34 (31,4)	11 (21,6)	145 (46,8)
- nie określono	63 (58,9)	28 (54,9)	165 (53,2)
Hemoglobina, mediana [g/dl] (zakres)	10,2 (7,2; 16,9)	10,6 (7,4; 15,3)	9,7 (5,3; 16,9)
Ilość białych krwinek, mediana [x10 ⁹ /l] (zakres)	18,9 (2,5; 202,1)	15,8 (2,0; 136,1)	12 (2,6; 361,2)
Ilość płytek krwi, mediana [x10 ⁹ /l] (zakres)	277 (100; 1195)	223 (102; 978)	265 (100; 1820)
Długość śledziony, mediana [cm] (zakres)	19,0 (0,0; 36,0)	19,5 (0,0; 32,0)	6,0 (1,0; 36,0)

Ryc. 17. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu I/II fazy ruksolitynibu w populacji pacjentów leczonych w ośrodku MD Anderson Cancer Center (MDACC). Leczeni ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną: (A) ogólna popula-

cja pacjentów (B) populacja z grupy ryzyka wysokiego wg IPSS, (C) populacja z grupy ryzyka pośredniego-2 wg IPSS (źródło: Verstovsek 2012c⁴⁶).



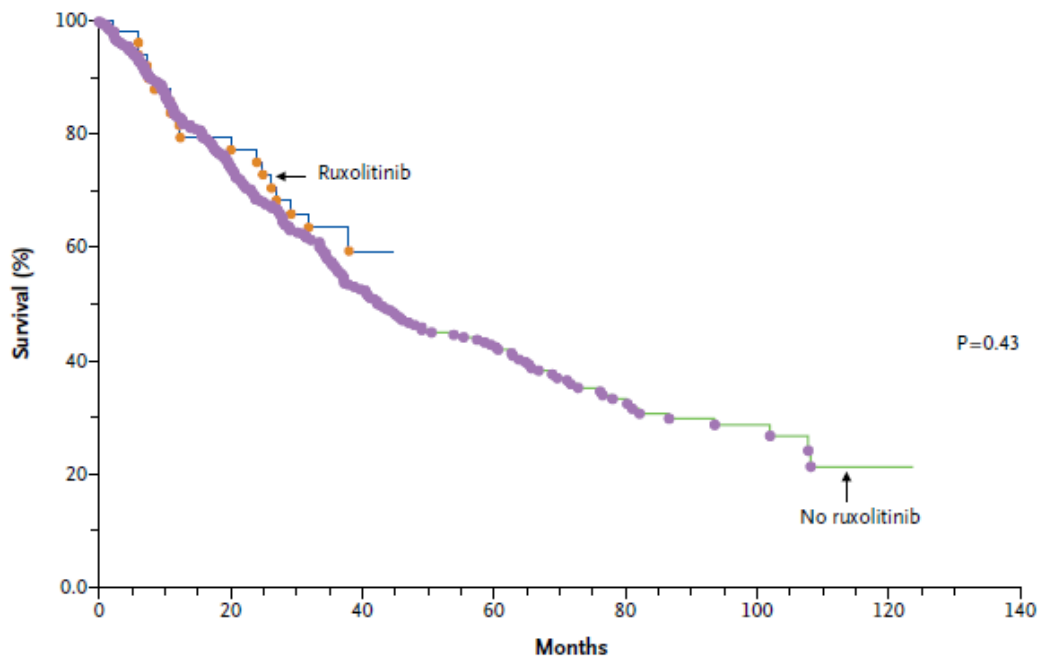
Ryc. 18. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu I/II fazy ruksolitynibu w populacji pacjentów leczonych w ośrodku MD Anderson Cancer Center (MDACC). Leczeni ruksolitynibem w zależności od stopnia zmniejszenia długości śledziony ($\geq 50\%$, $\geq 25\%$ do $< 50\%$, $< 25\%$). (źródło: Verstovsek 2012c⁴⁶).



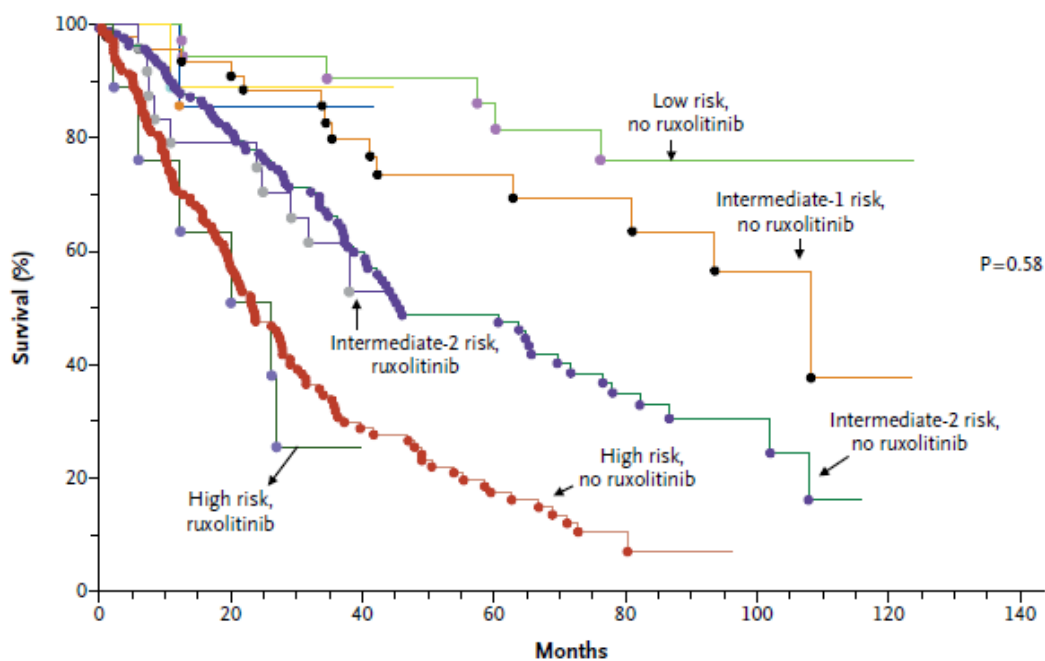
* dotyczy porównania grup, w których wystąpiło zmniejszenie długości śledziony o $\geq 50\%$ vs $< 25\%$.

Ryc. 19. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu I/II fazy ruxolitynibu w populacji pacjentów leczonych w ośrodku Mayo Clinic Rochester. Leczeni ruxolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną: (A) ogólna populacja pacjentów, (B) subpopulacje w zależności od grupy ryzyka wg DIPSS-Plus.

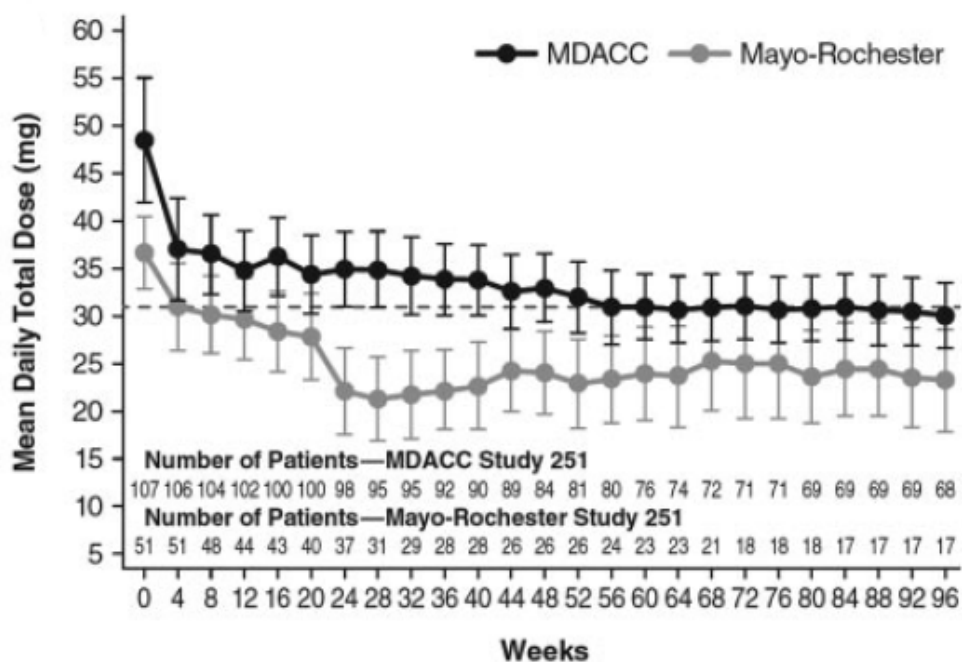
A Unadjusted Survival



B Adjusted Survival



Ryc. 20. Średnie dobowe dawki ruksolitynibu stosowane podczas badania I/II fazy w ośrodkach MD Anderson Cancer Center (MDACC) i Mayo Clinic Rochester (źródło: Verstovsek 2012c⁴⁶).



6.6 Wyniki z doniesień konferencyjnych

Wyniki i wnioski z odnalezionych doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu zebrano poniżej w Tab. 38. Nie uwzględniano abstraktów, które zawierały wyniki badań COMFORT-I lub COMFORT-II opublikowane w czasopiśmie recenzowanych, a także wyników z przedłużonych faz badań.

Pięć z odnalezionych doniesień konferencyjnych stanowiły pierwsze wyniki efektywności praktycznej ruksolitynibu – cztery dotyczyły warunkowego dopuszczenia do stosowania ruksolitynibu przed jego rejestracją (Andreoli 2012,⁵¹ Barosi 2012,⁵² Vargas 2013⁵⁵ i Guzman 2013⁵⁶), jeden po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych (Nguyen 2012⁵⁴).

Pozostałe doniesienia konferencyjne stanowiły analizy wtórne wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II. Odnalezione doniesienia dotyczyły: wpływu jednoczesnego stosowania czynników stymulujących erytropoezę na skuteczność i bezpieczeństwo ruksolitynibu (McMullin 2012^{61,62}), zmian poszczególnych objawów ogólnych związanych z mielofibrozą w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo (Mesa 2011a⁶³), zależności pomiędzy stopniem zmniejszenia objętości śledziony a zmianą jakości życia (Mesa 2011b⁶⁵), wpływu terapii ruksolitynibem w porównaniu z placebo na zmianę masy ciała (Mesa 2012⁶⁴), analizy zdarzeń niepożądanych po przerwaniu leczenia ruksolitynibem (Verstovsek 2012⁷⁰), wtórnej analizy przeżycia całkowitego u pa-

cjentów leczonych ruksolitynibem (Vannucchi 2013,⁶⁹ Passamonti 2013⁶⁶) oraz wpływu leczenia ruksolitynibem na stopień zwłóknienia szpiku (Kvasnicka 2013⁵⁹).

Ponadto odnaleziono doniesienia konferencyjne dotyczące skuteczności ruksolitynibu w nierandomizowanych badaniach II fazy, przeprowadzonych u pacjentów z mielofibrozą i wyjściową niską liczbą płytek krwi (Talpaz 2012⁶⁷), u pacjentów z mielofibrozą i ryzykiem pośrednim-1, pośrednim-2 i wysokim progresji choroby (Harrison 2013⁵⁷) oraz w populacji pacjentów pochodzących z Azji (Jung 2013⁵⁸).

Wyniki przytoczonych analiz były zgodne z wynikami badań klinicznych COMFORT-I i COMFORT-II i potwierdziły skuteczność ruksolitynibu zarówno w ograniczaniu splenomegalii jak i objawów ogólnych związanych z mielofibrozą. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu był podobny do obserwowanego w randomizowanych próbach klinicznych. Należy mieć na uwadze, że ze względu na krótki okres obserwacji i niewielką liczebność populacji w przytoczonych analizach, wyniki powyższych doniesień należy interpretować z ostrożnością.

Podsumowanie wyników i wniosków odnalezionych doniesień konferencyjnych przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Zestawienie wniosków z doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu.

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Skuteczność praktyczna ruksolitynibu		
Andreoli 2012 ⁵¹	ASH 2012	<p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu stosowanego we Francji. Ruksolitynib został udostępniony pacjentom w ramach programu zezwalającego w drodze wyjątku na stosowanie nowych produktów leczniczych, które nie zostały jeszcze zarejestrowane. Leczenie ruksolitynibem zostało udostępniono 241 pacjentom z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Pacjenci zostali włączeni do programu między kwietniem 2011 a majem 2012 roku. Analiza została przeprowadzona na podstawie danych dostępnych na początku obserwacji (N=241), po 3 mies. (N=101), 6 mies. (N=57), 9 mies. (N=21) i 12 mies. (N=4). Średnia wieku pacjentów wyniosła 68 lat. Prawie wszyscy chorzy (99%) otrzymali przynajmniej jedną linię terapii przed leczeniem ruksolitynibem. Większość pacjentów miała objawy ogólne związane z mielofibrozą (94%) i splenomegalię (mediana długości śledziony – 15 cm). Zmniejszenie długości śledziony podczas leczenia ruksolitynibem odnotowano u 97%, 90% i 95% pacjentów po odpowiednio 3., 6. i 9. mies. Średnie zmniejszenie długości śledziony wyniosło 47% i 46% po 3. i 6. mies. leczenia. Objawy ogólne związane z mielofibrozą uległy zmniejszeniu u 65% i 70% i 71% pacjentów po odpowiednio 3., 6. i 9. mies. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi bez względu na nasilenie były zaburzenia hematologiczne, które wystąpiły u 52% pacjentów. Leczenie przerwało 11 pacjentów z powodu: zgonu, nieskuteczności terapii oraz decyzji pacjenta.</p>

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Barosi 2012 ⁵²	ASH 2012	<p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu wśród chorych na mielofibrozę, którzy otrzymali dostęp do leku przed jego zarejestrowaniem. Do leczenia ruksolitynibem zakwalifikowano 1240 pacjentów do lutego 2012 roku z różnych państw, w tym z Europy. Pacjenci z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS stanowili po około 35%. Mediana długości śledziona wyniosła 16 cm (0-40). Dane dotyczące zmiany długości śledziona, objawów ogólnych i zdarzeń niepożądanych pochodziły odpowiednio od 247, 203 i 266 pacjentów. Leczenie ruksolitynibem wiązało się ze zmniejszeniem długości śledziona, które stwierdzono u 81%. U pozostałych pacjentów stwierdzono brak zmiany lub powiększenie śledziona. Zmniejszenie objawów ogólnych raportowało 74% pacjentów. U większości chorych, u których wystąpiło zmniejszenie objawów ogólnych jednocześnie nastąpiło zmniejszenie śledziona. Znaczące zdarzenia niepożądane lub ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 28% pacjentów. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami konferencyjnymi (Barosi 2012⁵³, prezentowane w czerwcu 2012 roku na konferencji EHA), obejmującymi mniejszą populację pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib w ramach omawianego programu.</p>
Nguyen 2012 ⁵⁴	ASH 2012	<p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu u pacjentów leczonych w szpitalu uniwersyteckim Stanford University, po rejestracji leku w Stanach Zjednoczonych. Leczenie ruksolitynibem rozpoczęło 23 pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną pomiędzy grudniem 2011 a czerwcem 2012. Średnia wieku pacjentów wyniosła 72 lata. Zakwalifikowani pacjenci mieli powiększoną śledzionę o średnio 17 cm (2-26). Mediana czasu trwania terapii wyniosła 20 tyg. (3-31). Poprawę kliniczną wg kryteriów IWG-MRT tj. zmniejszenie śledziona o co najmniej 50% przez co najmniej 8 tyg. stwierdzono u 15% pacjentów. Zmniejszenie śledziona o co najmniej 50% w dowolnym momencie obserwacji stwierdzono u 40% pacjentów. Zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o co najmniej 50% zaobserwowano u ponad 90% pacjentów. Ruksolitynib był dobrze tolerowany. U czterech pacjentów zmniejszono dawkę ruksolitynibu z powodu podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych, trombocytopenii lub konieczności przetoczeń krwi. Częstość anemii 3. stopnia i trombocytopenii 3. stopnia wyniosła 22%.</p>

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Vargas 2013 ⁵⁵	EHA 2013	Przeprowadzono analizę skuteczności ruksolitynibu stosowanego u 88 pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną, którzy otrzymali dostęp do leku przed jego zarejestrowaniem w Meksyku, w okresie od września 2011 do lutego 2013. Do leczenia ruksolitynibem kwalifikowano pacjentów z powiększoną śledzioną, należących do grupy ryzyka wysokiego, pośredniego-2 i pośredniego-1. Po 52 tyg. terapii ruksolitynibem stwierdzono zmniejszenie długości śledziony o 71% w stosunku do poziomu wyjściowego. Zmniejszenie objętości śledziony obserwowano również u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-1. Podczas terapii stwierdzono zmniejszenie poziomu hemoglobiny i płytek krwi o około 20%.
Guzman 2013 ⁵⁶	EHA 2013	Przeprowadzono analizę bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu 88 pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną, którzy otrzymali dostęp do leku przed jego zarejestrowaniem w Meksyku od września 2011 do lutego 2013. Częstość występowania hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia wystąpiła u 6,8% pacjentów. Trombocytopenię 3. stopnia i anemię 1. i 2. stopnia nasilenia stwierdzono u 2% pacjentów. Progresję choroby z powodu transformacji białaczkowej stwierdzono u 4 pacjentów (4,5%). Pod koniec okresu obserwacji odsetek pacjentów, którzy rezygnowali z leczenia wyniósł 10,2%. Główną przyczyną rezygnacji z leczenia była progresja choroby. Podczas leczenia ruksolitynibem wystąpiło 7 zgonów, z czego 3 z powodu transformacji białaczkowej i 4 związane z powikłaniami po infekcjach.
Pozostałe doniesienia konferencyjne dotyczące skuteczności eksperymentalnej ruksolitynibu		

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Harrison 2013 ⁵⁷	ASH 2013	<p>Autorzy przedstawili wstępne wyniki otwartego badania ROBUST, przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii z udziałem pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną z grupy ryzyka pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego wg kryteriów prognostycznych IWG-MRT. Celem badania była ocena odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem u pacjentów z poszczególnych grup ryzyka. Pacjenci otrzymywali ruksolitynib w dawce 15 mg BID lub 20 mg BID, w zależności od wyjściowego poziomu płytek krwi. Do badania włączono 48 pacjentów. Początkowa średnia długość śledziony wniosła 13,9 cm ($\pm 6,9$) a średnia liczba punktów wskaźnika nasilenia objawów mielofibrozy (TSS) 16,4 ($\pm 11,5$). Zmniejszenie długości śledziony w badaniu palpacyjnym o $\geq 50\%$ w jakimkolwiek momencie badania w grupie pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego stwierdzono u odpowiednio 58%, 33% i 82%. Po 24 tyg. leczenia stwierdzono co najmniej 50% zmniejszenie wskaźnika TSS u 39,6% pacjentów, bez względu na grupę ryzyka. Zmniejszenie wskaźnika TSS o co najmniej 50% w grupie pacjentów z ryzykiem stopnia pośredniego-1, pośredniego-2 i wysokiego stwierdzono u odpowiednio 52,6%, 8,3% i 47,1% chorych. Różnice pomiędzy grupami w zakresie obserwowanej zmiany TSS wynikały z wyższej wyjściowej wartości wskaźnika TSS u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego-1 i wysokiego w porównaniu z grupą ryzyka pośredniego-2.</p>

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Jung 2013 ⁵⁸	ASH 2013	<p>Autorzy przedstawili wstępne wyniki skuteczności ruksolitynibu w otwartym badaniu klinicznym II fazy, przeprowadzonym u pacjentów z populacji azjatyckiej ze stwierdzoną mielofibrozą pierwotną i wtórną. Do badania włączano pacjentów ze stwierdzonym powiększeniem śledziony z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wg kryteriów prognostycznych IWG-MRT. Dawka początkowa ruksolitynibu wynosiła 15 mg BID lub 20 mg BID. Do badania włączono 120 pacjentów. Pacjenci, którzy wcześniej byli leczeni hydroksymocznikiem stanowili 56% włączonych pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 8,44 miesiące. Leczenie ruksolitynibem przerwało 23% pacjentów, najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych (9,2%) i progresji choroby (7,5%). Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$, oceniane w badaniu MRI po 24 tyg. leczenia ruksolitynibem, stwierdzono u 32% pacjentów. Zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych, mierzone jako redukcja wskaźnika TSS o co najmniej 50%, wykazano u 49% pacjentów. Poprawę jakości życia stwierdzono w 24 tyg. leczenia względem stanu początkowego w ogólnym wyniku kwestionariusza EORTC. Najczęściej raportowane niehematologiczne zdarzenia niepożądane podczas terapii ruksolitynibem były 1. i 2. stopnia nasilenia i dotyczyły biegunki, infekcji górnych dróg oddechowych, podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, gorączki. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24% pacjentów. Najczęściej raportowanymi zaburzeniami laboratoryjnymi były zmniejszony poziom hemoglobiny, płytek krwi, limfocytów i bezwzględnej liczby neutrofilii 3. lub 4. stopnia nasilenia. W trakcie badania lub w przeciągu 30 dni od zakończenia leczenia ruksolitynibem stwierdzono 6 zgonów.</p>
Kvasnicka 2013 ^{59,60}	ASH 2013 EHA 2013	<p>Celem analizy była ocena wpływu długoterminowej terapii ruksolitynibem na morfologię szpiku kostnego wśród pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną, włączonych do badania I/II fazy ruksolitynibu w ośrodku MD Anderson Cancer Center (MDACC; N=68) w porównaniu z kohortą pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią (BAT; N=192). Dane dotyczące stopnia zwłóknienia szpiku pacjentów leczonych BAT pochodziły z niezależnej, wieloośrodkowej bazy danych obserwacyjnych z terenu Unii Europejskiej. Większość pacjentów z kohorty BAT leczona była hydroksymocznikiem. Ocenę stopnia zwłóknienia szpiku przeprowadzało niezależnie 3 ekspertów w sposób zaślepiony. Wyjściowy stopień zwłóknienia szpiku nie różnił się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi ruksolitynibem a BAT. Szansa wystąpienia zwiększenia stopnia zwłóknienia szpiku kostnego była istotnie mniejsza w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT po 24., 48. i 60. mies. leczenia (odpowiednio OR= 0,40; 95%CI: 0,18; 0,87, OR=0,16; 95%CI: 0,06; 0,46; OR= 0,07; 95%CI: 0,01; 0,34). Długotrwała terapia ruksolitynibem może prowadzić do opóźnienia progresji stopnia zwłóknienia szpiku. Brak korzystnego wpływu konwencjonalnej terapii na włóknienie szpiku był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami u pacjentów z mielofibrozą, leczonych hydroksymocznikiem.</p>

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
McMullin 2012 ^{61,62}	EHA 2012 ASH 2012	Przeprowadzono analizę wtórną dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania ruksolitynibu i czynników stymulujących erytropoezę (ESA) podczas badania COMFORT-II. Leczenie ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) było związane z istotnym zmniejszeniem objętości śledziony. Jednoczesne stosowanie ESA nie wpływało na skuteczność ruksolitynibu. Nie raportowano zasadniczo różnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących jednocześnie ruksolitynib i ESA. Jednoczesne stosowanie ESA umożliwiło stosowanie większych dawek ruksolitynibu.
Mesa 2011a ⁶³	EHA 2011	Przeprowadzono analizę wyników dotyczącą nasilenia objawów ogólnych związanych z mielofibrozą z badania COMFORT-I. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. leczenia był statystycznie istotnie większy w grupie otrzymujących ruksolitynib w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,0001$). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie poszczególnych objawów mielofibrozy w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą placebo wyniósł: <ul style="list-style-type: none"> - pod względem dyskomfortu w jamie brzusznej: 48% w porównaniu do 9%, - pod względem uczucia sytości: 48% w porównaniu do 11%, - pod względem bólu mięśni lub kości: 40% w porównaniu do 9%, - pod względem bólu pod żebrami: 53% w porównaniu do 15%, - pod względem potów nocnych: 50% w porównaniu do 11%, - pod względem świądu: 59% w porównaniu do 12%, - pod względem ograniczenia aktywności: 33% w porównaniu do 11%.

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Mesa 2011b ⁶⁴	ASH 2011	Przeprowadzono analizę wtórną wyników z badania COMFORT-I dotyczącą objawów ogólnych i jakości życia w subpopulacjach pacjentów stosujących ruksolitynib w zależności od stopnia redukcji objętości śledziona: $\geq 35\%$, $10\%-35\%$ i $< 10\%$. Wyniki porównano pomiędzy subpopulacjami oraz z grupą placebo. Zmniejszenie objętości śledziona o co najmniej 10% u stosujących ruksolitynib powodowało istotną poprawę zarówno w skali nasilenia zmęczenia jak i ogólnego wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) oraz skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (skala PGIC). Poprawa jakości życia była proporcjonalna do stopnia zmniejszenia objętości śledziona. U pacjentów otrzymujących placebo nie wykazano poprawy jakości życia.
Mesa 2012 ⁶⁵	ASH 2012	Leczenie ruksolitynibem w badaniu COMFORT-I wiązało się ze stopniowym wzrostem masy ciała, która stabilizowała się po około 36 tyg. leczenia. U pacjentów nie otrzymujących leczenia aktywnego odnotowano powolny spadek masy ciała. Ponadto w grupie ruksolitynibu odnotowano wzrost poziomu cholesterolu, który nie przekraczał jednak poziomu górnej granicy normy. Wzrost masy ciała i całkowitego stężenia cholesterolu powyżej mediany miało korzystny wpływ na przeżycie całkowite wśród pacjentów stosujących ruksolitynib (odpowiednio HR=0,40; 95%CI: 0,18; 0,90; p=0,022 i HR=0,46; 95%CI: 0,21; 1,01; p=0,048).
Passamonti 2013 ⁶⁶	ASH 2013	Przeprowadzono porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z mielofibrozą pierwotną leczonych ruksolitynibem podczas badania COMFORT-II z przeżyciem całkowitym od momentu diagnozy mielofibrozy pierwotnej u pacjentów leczonych konwencjonalną terapią. Dane dotyczące przeżycia pacjentów leczonych konwencjonalną terapią pochodziły z wielośrodkowej bazy danych Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS). Do analizy włączono 77 pacjentów z badania COMFORT-II i 111 chorych z bazy danych DIPSS. Prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia od momentu diagnozy oszacowano na 29% u pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II i 11% u pacjentów leczonych konwencjonalną terapią (HR=0,51; 95%CI: 0,30; 0,88). Oszacowania te wskazują, że wprowadzenie leczenia ruksolitynibem powoduje zmniejszenie o połowę ryzyka zgonu u pacjentów ze zdiagnozowaną mielofibrozą pierwotną.

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Talpaz 2012 ^{67,68}	EHA 2012 ASH 2012	<p>Autorzy przedstawili wstępne wyniki z nierandomizowanego badania II fazy dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą i małą liczbą płytek krwi (od 50 do 100 x 10⁹/l). Dane pochodziły od 23 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 4 tydzień terapii. Początkowa dawka ruksolitynibu wyniosła 5 mg BID i mogła być zwiększana o kolejne 5 mg w odstępach 4-tygodniowych. Podczas terapii ruksolitynibem stwierdzono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawę wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o co najmniej 50% u 13% i 30% odpowiednio po 4 i 8 tyg. - średnią zmianę długości śledziona o 22% i 30% odpowiednio po 4 i 8 tyg., - poprawę w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu (PGIC) u 35% i 39% odpowiednio po 4 i 8 tyg. <p>Nie odnotowano przypadków trombocytopenii 4. stopnia ani przerwania leczenia. Odnotowano jeden przypadek anemii 4. stopnia, u pacjenta zależnego od przetoczeń krwi. Powyższe wstępne wyniki wykazały, że stopniowe zwiększanie dawki ruksolitynibu może być skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentów z mielofibrozą i niską liczbą płytek krwi.</p>
Vannucchi 2013 ⁶⁹	ASH 2013	<p>Przeprowadzono porównanie przeżycia całkowitego w skumulowanych grupach pacjentów włączonych do grup ruksolitynibu lub grup kontrolnych w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. Przeżycie całkowite oszacowano na podstawie danych z 3-letniego okresu obserwacji, uwzględniającego zarówno fazy randomizowane obu badań jak i fazy przedłużone. Wykazano, że ryzyko zgonu u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II łącznie było o 35% mniejsze w porównaniu do ryzyka zgonu u pacjentów zrandomizowanych do grup kontrolnych (HR=0,65; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,01). Pacjenci z grupy ryzyka wysokiego leczeni ruksolitynibem mieli podobne przeżycie całkowite co pacjenci z grupy kontrolnej i pośredniego-2 ryzyka choroby. Wśród wszystkich pacjentów włączonych do obu badań większa wyjściowa objętość śledziona przed rozpoczęciem leczenia była czynnikiem zmniejszającym przeżycie całkowite.</p>

Kod abstraktu	Konferencja rok	Wnioski
Verstovsek 2012 ⁷⁰	EHA 2012	<p>Analiza wtórna wyników badania COMFORT-I wykazała, że przerwanie terapii ruksolitynibem wiązało się z pogorszeniem objawów klinicznych mielofibrozy i powrotem do poziomu bazowego wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS). Zarówno w grupie ruksolitynibu jak i placebo pacjenci najczęściej przerywali terapię z powodu trombocytopenii i bólu w jamie brzusznej. Spośród 103 pacjentów, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6% pacjentów zarówno w grupie ruksolitynibu jak i grupie placebo po odstawieniu leczenia ruksolitynibem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wśród pacjentów, którzy przerywali badanie wystąpiły u około połowy pacjentów leczonych zarówno ruksolitynibem jak i placebo. Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych, u pacjentów po przerwaniu leczenia ruksolitynibem nie wykazała różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy grupą ruksolitynibu a grupą placebo.</p>

Tab. 39. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczącego ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.⁷¹

Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników				
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					ruksolitynib n	komparator n			
ruksolitynib w porównaniu z placebo									
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg. (1)	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	155	154	RR=64,6 (9,1; 459,6) p<0,001	wysoka	wysoka
czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (1)	wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	155	154	mediana czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięta	wysoka	wysoka

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					ruksolitynib n	komparator n			
przeżycie całkowite (OS) (1)	wieloodrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	155	154	mediana okresu obserwacji 32 tyg.: HR=0,67 (0,30; 1,50) p=0,33 mediana okresu obserwacji 51 tyg.: HR=0,50 (0,25; 0,98) p=0,04	umiarkowana	krytyczna
niezależność od transfuzji krwi (1)	wieloodrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	34	32	RR=0,88 (0,51; 1,52) p=0,641	umiarkowana	wysoka
zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) ≥ 50% (1)	wieloodrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	155	154	RR=8,66 (4,35; 17,25) p<0,001	wysoka	wysoka
średnia zmiana wskaźnika TSS (1)	wieloodrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	129	103	AVG=-46,1% (bd) vs AVG=41,8% (bd) p<0,001	umiarkowana	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					ruksolitynib n	komparator n			
ruksolitynib w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT)									
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg. (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	144	72	RR=45,8 (2,9; 733,2) p=0,007	wysoka	wysoka
zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 48. tyg. (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	144	72	RR=40,8 (2,54; 653,85) p=0,009	wysoka	wysoka
czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	146	73	mediana 12,3 (12,1; 14,1) tyg. vs 15 tyg (NA) bd	umiarkowana	wysoka
czas trwania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	146	73	mediana czasu trwania odpowiedzi nie osiągnięta	umiarkowana	wysoka
przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	146	73	HR=0,81 (0,47; 1,39) bd	umiarkowana	krytyczna

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Liczba pacjentów		Wynik (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
					ruksolitynib n	komparator n			
przeżycie wolne od białaczki (LFS) (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	146	73	HR=0,65 (0,18; 2,31) bd	umiarkowana	krytyczna
przeżycie całkowite (OS) (1)	wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	146	73	po 48 tyg. obserwacji: HR=0,70 (0,20;2,49) bd mediana okresu obserwacji 61,1 tyg.: HR=1,01 (0,32; 3,24) bd	umiarkowana	krytyczna

7 WNIOSKI

Wyniki dwóch prób klinicznych III fazy z grupą kontrolną dowiodły, że terapia ruksolitynibem wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem objętości śledziony o co najmniej 35% zarówno w porównaniu z placebo jak i najlepszą dostępną terapią (BAT) niezależnie od podtypu choroby (mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej) lub obecności mutacji *V617F* w kinazie JAK2. Zmniejszenie objętości śledziony podczas leczenia ruksolitynibem następowało w 12 tyg. terapii i było długotrwałe – odpowiedź na leczenie stwierdzono u 67% pacjentów leczonych przez co najmniej 48 tyg. lub więcej w badaniu COMFORT-I i u 80% pacjentów po medianie obserwacji 12 mies. w badaniu COMFORT-II.

Terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów związanych z chorobą, ocenionych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla mielofibrozy MFSAF v2.0. W badaniu COMFORT-I prawdopodobieństwo redukcji wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) o co najmniej 50% było istotnie większe w grupie ruksolitynibu w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,001$) w 24 tyg. leczenia względem stanu wyjściowego. Terapia ruksolitynibem wiąże się również z poprawą jakości życia, mierzoną za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, FACT-Lym, skali wpływu zmęczenia na stan chorego i codzienne życie (PROMIS Fatigue Scale) i skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia (PGIC).

Wyniki obu badań COMFORT są zgodne w zakresie przeżycia całkowitego (OS) i wskazują na przewagę ruksolitynibu pod względem tego punktu końcowego. W badaniu COMFORT-I wykazano istotną przewagę ruksolitynibu w porównaniu z placebo po roku obserwacji (HR=0,50; 95CI: 0,25; 0,98) i tendencję do zwiększania przeżycia całkowitego po 3-letnim okresie obserwacji (HR=0,69; 95% CI: 0,46; 1,03; $p=0,067$). Natomiast w badaniu COMFORT-II wykazano większe przeżycie całkowite podczas stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią po 3-letnim okresie obserwacji (HR=0,48; 95%CI: 0,28; 0,85; $p=0,009$)

Leczenie ruksolitynibem jest dobrze tolerowane pod względem niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Przegląd systematyczny bezpieczeństwa wykazał, że terapia ruksolitynibem w porównaniu z placebo wiązała się z częstszym występowaniem hematologicznych zdarzeń niepożądanych takich jak anemia wszystkich stopni ($p=0,004$) oraz o 3. i 4. stopniu nasilenia ($p < 0,001$), neutropenii wszystkich stopni ($p < 0,001$) oraz o 3. i 4. stopniu nasilenia ($p=0,047$), trombocytopenii wszystkich stopni ($p < 0,001$). Leczenie ruksolitynibem w porównaniu z najlepszą dostępną terapią wiązało się z większym ryzykiem trombocytopenii wszystkich stopni ($p < 0,001$). Hematologiczne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ruksolitynibu były odwracalne po zmniejszeniu dawki leku lub wstrzymaniu podawania ruksolitynibu lub też, w uzasadnionych przypadkach, transfuzji krwi.

Ruksolitynib stanowi ważną alternatywę w leczeniu splenomegalii i objawów ogólnych związanych z mielofibrozą w porównaniu z dotychczas dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Ruksolitynib jest pierwszym lekiem, który umożliwia uzyskanie znaczącej, długotrwałej odpowiedzi pod względem redukcji splenomegalii i objawów ogólnych. Spośród dotychczas dostępnych opcji terapeutycznych wyłącznie allogeniczny przeszczep szpiku kostnego umożliwia całkowite wyleczenie. Ze względu na toksyczność i ryzyko powikłań związanych z przeszczepem szpiku, w tym śmiertelność po zabiegu na poziomie 30%, a po 1 roku 50%, zabieg ten zalecany jest wyłącznie w wąskiej grupie pacjentów tj. młodych, u których występują niekorzystne czynniki rokownicze i agresywny przebieg choroby. Ruksolitynib daje szansę na poprawę jakości życia i kontrolę choroby przede wszystkim u pacjentów nie kwalifikujących się do allogenicznego przeszczepu szpiku, przy znacząco mniejszych działaniach niepożądanych.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności ruksolitynybu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 29.11.2013.

■	████████████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████████	■
■	██████████	■
■	██████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████	■
■	██████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	██	■
■	██████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████	■



■	[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]	■

8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

Opracowano na podstawie Jadad 1996.⁷²

8.5 Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPSS- ang. *International Prognostic Scoring System*)

Niekorzystne czynniki rokownicze uwzględniane w systemie IPSS:

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

Ocena ryzyka zgonu oraz długości przeżycia chorych na mielofibrozę określana jest wg sumarycznej liczby występujących niekorzystnych czynników rokowniczych, stwierdzanych w momencie rozpoznania choroby. Grupy poziomu ryzyka w zależności od występujących czynników ryzyka wraz z medianami przeżycia przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS.

Grupa ryzyka	liczba niekorzystnych czynników rokowniczych	mediana przeżycia [mies.]
Niskie	0	135 mies.
Pośrednie-1	1	95 mies.
Pośrednie-2	2	48 mies.
Wysokie	≥3	27 mies.

Opracowano na podstawie Cervantes 2009.⁷³

8.6 System prognostyczny opracowany przez Dupriez

System prognostyczny opracowany przez Dupriez i wsp. (1996⁷⁴) wyodrębnia trzy kategorie ryzyka w oparciu o poziom hemoglobiny i liczbę leukocytów. Wg powyższego systemu mediana przeżycia pacjentów kształtuje się od około 1,2 do 7,7 lat w zależności od klasy ryzyka (Tab. 41).

Tab. 41. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.

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

Opracowano na podstawie Dupriez 1996.⁷⁴

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

Poniżej zamieszczono najnowsze kryteria odpowiedzi na leczenie chorych z mielofibrozą, zaproponowane przez IWG-MRT i ELN.²¹

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Całkowita remisja (CR – ang. <i>complete remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów $\leq 5\%$, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i poniżej górnej granicy normy; $< 2\%$ niedojrzałych komórek szpiku lub $< 5\%$ niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy
Częściowa remisja (PR – ang. <i>partial remission</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 100 g/l i poniżej górnej granicy normy; liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i poniżej górnej granicy normy; $< 2\%$ niedojrzałych komórek szpiku lub $< 5\%$ niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy lub <ul style="list-style-type: none"> • szpik kostny: normokomórkowy z uwzględnieniem wieku pacjenta; ilość mieloblastów $\leq 5\%$, stopień osteomielofibrozy ≤ 1 wg kryteriów europejskich • krew obwodowa: poziom Hb ≥ 85 i < 100 g/l; liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i poniżej górnej granicy normy; liczba płytek krwi ≥ 50 i $< 100 \times 10^9/l$; $< 2\%$ niedojrzałych komórek szpiku; $< 5\%$ niedojrzałych komórek szpiku u pacjentów po splenektomii • objawy kliniczne: ustąpienie objawów ogólnych; śledziona oraz wątroba nie wyczuwalna w badaniu palpacyjnym; brak pozaszpikowej hemopoezy

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
<p>Kliniczna poprawa (CI – ang. <i>clinical improvement</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie nasilenia anemii, zmniejszenie wielkości śledziony lub objawów ogólnych bez występowania któregokolwiek z kryteriów postępującej choroby (PD – ang. <i>progressive disease</i>) lub zwiększenia nasilenia anemii, trombocytopenii lub neutropenii wg definicji opisanych poniżej. <p><u>Zmniejszenie nasilenia anemii:</u> u chorych niezależnych od przetoczeń krwi przed podjęciem leczenia – wzrost poziomu 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 poziomu Hb ≥ 20 g/l w porównaniu do poziomu wyjściowego z okresu 12 tyg. przed leczeniem</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia trombocytopenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu minimalnej liczby płytek krwi $\geq 25\ 000 \times 10^9/l$</p> <p><u>Zwiększenie nasilenia neutropenii:</u> pogorszenie o dwa stopnie w skali nasilenia trombocytopenii wg CTCAE v. 4.0 w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia przy zachowaniu absolutnej liczby neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$</p>

Odpowiedź na leczenie	Wymagane kryteria – dla wszystkich kryteriów odpowiedzi poprawa musi trwać co najmniej 12 tyg.
Postępująca choroba (PD – ang. <i>progressive disease</i>)	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 poziomu Hb < 85 g/l oraz gdy nie występowały krwawienia lub anemia wynikająca z dotychczasowego leczenia. Ponadto ostatnie przetoczenie krwi musi wystąpić co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania.

** 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.

8.8 Kwestionariusz MFSAF v2.0

Kwestionariusz MFSAF v 2.0, stosowany w badaniu COMFORT-I. Źródło: dane producenta leku –Novartis

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

8.9 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej przedstawiono przykładowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (źródło: EORTC⁷⁵).



EORTC QLQ-C30 (version 3)

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

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

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

31

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a long walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a short walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4

During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

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

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

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

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent

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

1 2 3 4 5 6 7

Very poor

Excellent



8.10 Kwestionariusz FACT-Lym

Poniżej przedstawiono przykładowy kwestionariusz FACT-Lym (źródło: FACIT Measurement System²⁹)

FACT-Lym (Version 4)

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

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>						
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4
 <u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>						
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT-Lym (Version 4)

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

EMOTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

FACT-Lym (Version 4)

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

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
P2	I have certain parts of my body where I experience pain....	0	1	2	3	4
LEU1	I am bothered by lumps or swelling in certain parts of my body (e.g., neck, armpits, or groin).....	0	1	2	3	4
BRM3	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	0	1	2	3	4
ES3	I have night sweats	0	1	2	3	4
LVM1	I am bothered by itching	0	1	2	3	4
LVM2	I have trouble sleeping at night	0	1	2	3	4
BMT6	I get tired easily	0	1	2	3	4
C2	I am losing weight.....	0	1	2	3	4
Ga1	I have a loss of appetite.....	0	1	2	3	4
HR	I have trouble concentrating.....	0	1	2	3	4
N3	I worry about getting infections	0	1	2	3	4
LEU6	I worry that I might get new symptoms of my illness.....	0	1	2	3	4
LEU7	I feel isolated from others because of my illness or treatment.....	0	1	2	3	4
BRM9	I have emotional ups and downs	0	1	2	3	4
LEU4	Because of my illness, I have difficulty planning for the future	0	1	2	3	4

8.11 Skala nasilenia zmęczenia PROMIS (PROMIS Fatigue Scale).

Poniżej przedstawiono przykładową skalę nasilenia zmęczenia PROMIS (źródło: PROMIS³²)

Fatigue - Short Form 7a

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

In the past 7 days...

		Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
FATEXP20	How often did you feel tired?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATEXP5	How often did you experience extreme exhaustion?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATEXP18	How often did you run out of energy?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATIMP33	How often did your fatigue limit you at work (include work at home)?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATIMP30	How often were you too tired to think clearly?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATIMP21	How often were you too tired to take a bath or shower?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATIMP40	How often did you have enough energy to exercise strenuously?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

8.12 Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu Zdrowia w Ocenie Pacjenta (PGIC)

Poniżej przedstawiono skalę nasilenia ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia PGIC, stosowaną podczas badania COMFORT-I (źródło: Dane producenta leku - Novartis).

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

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

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

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

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

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoryczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	p

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

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

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna

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

8.14 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących ruksolitynibu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. Ruxolitinib (Jakavi®) for myelofibrosis. January 14, 2013. źródło: http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf [dostęp: 30.01.2013]	I B
Gu 2013	Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. <i>Exp Ther Med.</i> 2013 Mar;5(3):927-931.	I B

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

8.15 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Pardanani 2011	Pardanani A, Tefferi A. Targeting myeloproliferative neoplasms with JAK inhibitors. <i>Curr Opin Hematol.</i> 2011 Mar;18(2):105-10.	brak cech przeglądu systematycznego
Romeder 2013	Romeder F, Greil R, Egle A. Therapy with JAK 1/2 inhibitors for myelofibrosis. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology</i> 2013 6:2 (109-113)	brak cech przeglądu systematycznego
Stein 2011	Stein BL, Crispino JD, Moliterno AR. Janus kinase inhibitors: an update on the progress and promise of targeted therapy in the myeloproliferative neoplasms. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2011 Nov;23(6):609-16.	brak cech przeglądu systematycznego

8.16 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących ruksolitynibu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
COMFORT-I	<p>Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Mar 1;366(9):799-807.</p> <p>Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. <i>Haematologica.</i> 2013 Dec;98(12):1865-71.</p> <p>Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-Term Outcomes Of Ruxolitinib Therapy In Patients With Myelofibrosis: 3-Year Update From COMFORT-I. Abstract 396. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html [dostęp: 06.12.2013]</p>	II A
COMFORT-II	<p>Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Mar 1;366(9):787-98.</p> <p>Cervantes F, Kiladjian JJ, Niederwieser D, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF). American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, December 8-11, 2012. Źródło: https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/ [dostęp: 01.02.2013]</p> <p>Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. <i>Blood.</i> 2013 Oct 30.</p>	II A

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

8.17 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Geyer 2013	Geyer H, Cannon K, Knight E, et al. Ruxolitinib in Clinical Practice for Therapy of Myelofibrosis: Single USA Center Experience Following FDA Approval. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2013 May 7.	badanie obserwacyjne
Harrison 2011	Harrison CN, Kiladjian J, Al-Ali HK, et al. Results of a randomized study of the JAK inhibitor ruxolitinib (INC424) versus best available therapy (BAT) in primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera-myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia-myelofibrosis (PET-MF). <i>J Clin Oncol</i> 29: 2011 (suppl; abstr LBA6501).	abstrakt konferencyjny
Harrison 2013	Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. <i>Br J Haematol</i> . 2013 Jul;162(2):229-39.	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I i COMFORT-II
Mesa 2013a	Mesa RA, Kiladjian JJ, Verstovsek S, et al. Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies. <i>Haematologica</i> . 2013 Aug 2.	analiza wtórna wyników z badań COMFORT-I i COMFORT-II
Mesa 2013b	Mesa RA, Shields A, Hare T, et al. Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study. <i>Leuk Res</i> . 2013 Aug;37(8):911-6.	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Mesa 2013c	Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2013 Apr 1;31(10):1285-92.	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I
Talpaz 2013	Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. <i>J Hematol Oncol</i> . 2013 Oct 29;6(1):81.	brak grupy kontrolnej
Tefferi 2011a	Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Oct 13;365(15):1455-7.	list do edytora

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Tefferi 2011b	Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc. 2011 Dec;86(12):1188-91	opis przypadków
Verstovsek 2010	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.	brak grupy kontrolnej
Verstovsek 2011	Verstovsek S, Mesa RA, J. R. Gotlib JR. et al. Results of COMFORT-I, a randomized double-blind phase III trial of JAK 1/2 inhibitor INCB18424 (424) versus placebo (PB) for patients with myelofibrosis (MF). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 6500).	abstrakt konferencyjny
Verstovsek 2012	Verstovsek S, Kantarjian MH, et al. Long-Term Outcomes of 107 Patients with Myelofibrosis Receiving Jak1/Jak2 Inhibitor Ruxolitinib: Survival Advantage in Comparison to Matched Historical Controls. Blood 120(6): 1202-1209	analiza przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych ruxolitynibem w trakcie badania I/II ruxolitynibu z historyczną grupą kontrolną leczoną standardową terapią
Verstovsek 2013	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. Br J Haematol. 2013 May;161(4):508-16.	analiza wtórna wyników z badania COMFORT-I

8.18 Randomizowane badania kliniczne w toku dotyczące ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy (opracowanie własne na podstawie baz danych: ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com).

W celu identyfikacji nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, przejrzano następujące bazy danych (22.11.2013): ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com.

Nie odnaleziono badań klinicznych ruksolitynibu w toku, dla których dostępne były wyniki na stronach rejestrów badań klinicznych poza zakończonymi badaniami włączonymi do analizy: COMFORT-I (NCT00952289) i COMFORT-II (NCT00934544). Poniżej przedstawiono trwające badania kliniczne ruksolitynibu dotyczące przedmiotowego wskazania.

Tytuł badania:	Evaluation of Ruxolitinib and Lenalidomide Combination as a Therapy for Patients With Myelofibrosis
Nr ident.:	NCT01375140
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01375140
Sponsor:	M.D. Anderson Cancer Center
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none">• ruksolitinib i lenalidomid• prednizon u pacjentów nie odpowiadających na leczenie po 3 cyklach terapii ruksolitynibem i lenalidomidem
Wskazanie:	<ul style="list-style-type: none">• mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej albo nadpłytkowości samoistnej
Początek badania/zakończenie badania:	wrzesień 2011/wrzesień 2014

Tytuł badania:	An Open Label Assessment of Safety and Efficacy of Ruxolitinib (INCB018424) in Subjects With Primary Myelofibrosis (PMF), Post Essential Thrombocythemia-myelofibrosis (PPV-MF) and Post Polycythemia Vera-myelofibrosis (PET-MF) Who Have Platelet Counts of $50 \times 10^9/l$ to $100 \times 10^9/l$
Nr ident.:	NCT01348490
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01348490
Sponsor:	Incyte Corporation
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • ruksolitinib
Wskazanie:	<ul style="list-style-type: none"> • mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej albo nadpłytkowości samoistnej
Początek badania/zakończenie badania:	wrzesień 2011/grudzień 2012

Tytuł badania:	A Multi-national Open-label Phase II Study of the JAK Inhibitor INC424 in Patients With Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis
Nr ident.:	NCT01392443
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01392443
Sponsor:	Novartis Pharmaceuticals
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib
Wskazanie:	<ul style="list-style-type: none"> • mielofibroza pierwotna • mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej • mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej
Początek badania/zakończenie badania:	sierpień 2011/luty 2016

Tytuł badania:	An Open-label, Multicenter, Expanded Access Study of INC424 for Patients With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post Polycythemia Myelofibrosis (PPV MF) or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF)
Nr ident.:	NCT01493414
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01493414
Sponsor:	Novartis Pharmaceuticals
Interwencje:	Ruksolitynib
Wskazanie:	<ul style="list-style-type: none"> • mielofibroza pierwotna • mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej • mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej
Początek badania/zakończenie badania:	styczeń 2011/sierpień 2015

Tytuł badania:	A UK Open-label, Multicentre, Exploratory Phase II Study of INC424 for Patients With Primary Myelofibrosis (PMF) or Post Polycythaemia Myelofibrosis (PPV MF) or Post Essential Thrombocythaemia Myelofibrosis (PET-MF)
Nr ident.:	NCT01558739
Źródło:	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01558739
Sponsor:	Novartis Pharmaceuticals
Interwencje:	<ul style="list-style-type: none"> • Ruksolitynib
Wskazanie:	<ul style="list-style-type: none"> • mielofibroza pierwotna • mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej • mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej
Początek badania/zakończenie badania:	marzec 2012/listopad 2013

8.19 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	COMFORT-I
Metodyka	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane (RCT)</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Okres trwania badania: 24 tygodnie faza randomizacji i 4 miesiące dodatkowego okresu obserwacji</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia: 13,5% (ruksolitynib); 24,0% (placebo)</p>
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 89 ośrodków, 3 kraje</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 309</p> <p>Wiek: mediana 66 (43-91) w ramieniu ruksolitynibu; mediana 70 (40-86) w ramieniu placebo</p> <p>Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat; mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej; przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy; grupa ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS; stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; $< 10\%$ komórek blastycznych we krwi obwodowej, absolutna liczba komórek CD34+ $\geq 20 \times 10^6$; stwierdzone w badaniu palpacyjnym powiększenie śledziony ≥ 5 cm; oporność lub nietolerancja dostępnej terapii; choroba wymagająca terapii lekowej.</p> <p>Kryteria wyłączenia: absolutna liczba neutrofilii (ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, bilirubina związana $\geq 2x$ powyżej górnej granicy normy, aminotransferaza alaninowa $\geq 2,5x$ powyżej górnej granicy normy, kreatynina $> 2,0$ mg/dl; choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry; radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.</p>
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 BID dla pacjentów z liczbą płytek $> 200 \times 10^9/l$ (N=155) placebo (N=154)
Punkty końcowe	<p>zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ od poziomu wyjściowego do 24 tygodnia badania; czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) $\geq 50\%$ w stosunku do poziomu wyjściowego, zebrane formularzem MFSAF v2.0. do 24 tyg. badania; zmiana wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) do 24 tyg. leczenia; przeżycie całkowite (OS); ocena bezpieczeństwa terapii; niezależność od transfuzji krwi, jakość życia w ocenie pacjenta</p>
Ocena jakości (critical appraisal)	<p>Opis jako badanie randomizowane: Tak</p> <p>Dokładny opis randomizacji: Tak</p> <p>Podwójnie zaślepienie: Tak</p> <p>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych: Tak</p>

Badanie	COMFORT-II	
Metodyka	Randomizowane, otwarte badanie kontrolowane (RCT) Badanie równoległe Typ analizy: ITT Okres trwania badania: 48 tygodni i ok. 2 miesiące dodatkowego okresu obserwacji Utrata pacjentów z leczenia: 37,7% (ruksolitynib); 57,7% (BAT)	
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 62 ośrodki w 10 krajach</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 219</p> <p>Wiek: mediana 67 lat (35-83) w ramieniu ruksolitynibu; mediana 66 lat (35-85) w ramieniu BAT</p> <p>Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat; mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej; przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy; stwierdzone w badaniu palpacyjnym powiększenie śledziony o ≥ 5 cm; grupa ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS; stan ogólny określany na ≤ 3 wg skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; pacjenci z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego.</p> <p>Kryteria wyłączenia: występująca wcześniej liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub absolutna liczba neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$, za wyjątkiem okresu leczenia cytostatykami; choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry; ciąża; zaburzona praca nerek lub wątroby; radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją.</p>	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • ruksolitynib: dawka początkowa 15 mg BID dla pacjentów z liczbą płytek $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 BID dla pacjentów z liczbą płytek $> 200 \times 10^9/l$ (N=146) • najlepsza dostępna terapia (BAT) (N=73) 	
Punkty końcowe	zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ od poziomu bazowego do 24 tyg. i do 48 tyg. leczenia; czas trwania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$; przeżycie wolne od białaczki (LFS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS); ocena bezpieczeństwa terapii; jakość życia w ocenie pacjenta	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepienie: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Tak Nie Tak

8.20 Kryteria oceny według GRADE

Jakość badań				
	Wysoka (RCT)	Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)

Ograniczenia metody badań			
	Bez ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2

Spójność wyników z różnych badań		
	Brak istotnej niespójności	Istotna niespójność
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1

Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową			
	Bezpośredni	Umiarkowany	Wątpliwy
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-2

Dodatkowe czynniki							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duże efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócania wyników
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-1	+1	+2	+1	+1

Jakość dowodów ogółem	
Wysoka	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
Umiarkowana	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
Niska	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
Bardzo niska	Oszacowane wyniki są niepewne.

Waga punktu końcowego	
Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

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

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 29.11.2013
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> opis problemu zdrowotnego 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
<ul style="list-style-type: none"> opis technologii opcjonalnych 	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego ¹
<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny badań pierwotnych 	Rozdział 3.1, 4.2
<ul style="list-style-type: none"> kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych 	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku 	Rozdział 3.2, 3.2, 4.2.4
<ul style="list-style-type: none"> zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. 	Rozdział 2 i 3.2
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną 	Ruksolitynib porównano z placebo i najlepszą dostępną terapią (BAT), dotychczas stosowaną w leczeniu objawów związanych w mielofibrozą.
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 	Rozdział 4.2 i aneks 8.16
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych 	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu 	Rozdział 4.2, Ryc. 1
<ul style="list-style-type: none"> charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) 	Rozdział 4.2.1, Tab. 5
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej 	Rozdział 0, 4.2.6.8.4, 4.2.8
<ul style="list-style-type: none"> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) 	Rozdział 4.2.9

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

SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	20
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	23
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	25
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności ruksolitynibu– przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	28
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy.....	34
Tab. 6. Terapia BAT wg kodu ATC, stosowana w ramieniu kontrolnym badania COMFORT-II (N=73; źródło: Harrison 2012).....	36
Tab. 7. Liczba pacjentów włączonych do rozszerzonej fazy badania COMFORT-I i COMFORT-II (źródło: Verstovsek 2013a, Verstovsek 2013b, Cervantes 2013).....	37
Tab. 8. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	39
Tab. 9. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących ruksolitynibu.....	41
Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.....	42
Tab. 11. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	46
Tab. 12. Kwestionariusze i skale zastosowane w badaniach ruksolitynibu do oceny jakości życia i objawów choroby, zastosowane w badaniach ruksolitynibu.....	48
Tab. 13. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$	50
Tab. 14. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.....	50
Tab. 15. Skuteczność ruksolitynibu: zmiana objętości śledziony. Miara wyników: średnia i mediana.....	51
Tab. 16. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania zmniejszenia TSS o $\geq 50\%$	52
Tab. 17. Skuteczność ruksolitynibu: zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.....	52
Tab. 18. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie wolne od progresji choroby. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	53
Tab. 19. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie wolne od białaczki. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	54
Tab. 20. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	54
Tab. 21. Skuteczność ruksolitynibu: częstość występowania niezależności od przetoczeń krwi.....	56
Tab. 22. Skuteczność ruksolitynibu: niezależność od przetoczeń krwi. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.....	56
Tab. 23. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: częstość występowania przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	61

Tab. 24. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne oraz parametry bezwzględne.....	61
Tab. 25. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: poważne zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	62
Tab. 26. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia krwi i układu chłonnego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	65
Tab. 27. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu pokarmowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	68
Tab. 28. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu nerwowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	71
Tab. 29. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu oddechowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	73
Tab. 30. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	75
Tab. 31. Bezpieczeństwo ruksolitynibu: zaburzenia ogólne. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	77
Tab. 32. Skuteczność ruksolitynibu: przeżycie całkowite. Miara wyników: iloraz ryzyka.....	82
Tab. 33. Częstość występowania nowych przypadków lub pogorszenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ruksolitynibem w badaniu COMFORT-II w fazie randomizowanej i przedłużonej (źródło: Cervantes 2013).....	87
Tab. 34. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane podczas badania COMFORT-I w fazie randomizowanej i w fazie przedłużonej, podczas 2-letniego okresu obserwacji (źródło: Verstovsek 2013a).....	89
Tab. 35. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane podczas badania COMFORT-II w fazie randomizowanej i w fazie przedłużonej, podczas 3-letniego okresu obserwacji. Miara wyników: częstość na 100 pacjentolat terapii (źródło: Cervantes 2013).....	90
Tab. 36. Częstość zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu w grupie ruksolitynib w 6-cio miesięcznych przedziałach czasowych podczas badania COMFORT-II (źródło: Cervantes 2013).....	91
Tab. 37. Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania I/II fazy ruksolitynibu i historycznej grupy kontrolnej, włączonej do analizy przeżycia całkowitego Verstovsek 2012c.....	105
Tab. 38. Zestawienie wniosków z doniesień konferencyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu.....	111
Tab. 39. Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczącego ruksolitynibu w leczeniu mielofibrozy, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	120
Tab. 40. Mediany przeżycia chorych na mielofibrozę w zależności od grupy ryzyka wg systemu prognostycznego IPSS.....	130
Tab. 41. System prognostyczny wg Dupriez u chorych na mielofibrozę.....	131

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ruksolitynibu w mielofibrozie (diagram QUOROM).....	31
Ryc. 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana obserwacji 51 tyg. (źródło: Verstovsek 2012a).....	55
Ryc. 3. Średnia zmiana wyników dla poszczególnych domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2012,suppl.).....	57
Ryc. 4. Średnia zmiana ogólnego wyniku oraz domeny dotyczącej funkcjonowania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (źródło: Harrison 2012).....	57
Ryc. 5. Średnia zmiana wyników wybranych objawów z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej w badaniu COMFORT-II (źródło: Harrison 2012).....	58
Ryc. 6. Średnia zmiana wyników kwestionariusza FACT-Lym, wskaźnika TOI, FACT-G i LymS (źródło: Harrison 2012).....	59
Ryc. 7. Średnia procentowa zmiana wyników kwestionariusza PROMIS Fatigue Scale w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2012,suppl.).....	59
Ryc. 8. Ocena ogólnego wrażenia zmiany stanu chorego wg skali PGIC w 24. tyg. leczenia w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2012,suppl.).....	60
Ryc. 9. Średnia procentowa zmiana objętości śledziony w stosunku do poziomu wyjściowego podczas badania COMFORT-II w fazie randomizowanej i fazie rozszerzonej (źródło: Cervantes 2013).....	80
Ryc. 10. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. zmniejszenia objętości śledziony o \geq 35%) u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu COMFORT-I (źródło: Verstovsek 2013a).....	81
Ryc. 11. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (tj. zmniejszenia objętości śledziony o \geq 35%) u pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu w badaniu COMFORT-II (źródło: Cervantes 2013).....	81
Ryc. 12. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana obserwacji 102 tyg. (źródło: Verstovsek 2013a).....	83
Ryc. 13. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-I: ruksolitynib vs placebo – mediana obserwacji 149 tyg. (źródło: Verstovsek 2013b).....	83
Ryc. 14. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu COMFORT-II: ruksolitynib vs BAT – mediana obserwacji 151 tyg. (źródło: Cervantes 2013).....	84
Ryc. 15. Częstość występowania nowych przypadków anemii i trombocytopenii stopnia 3. i 4. w grupie ruksolitynibu i placebo w trakcie 3-letniej obserwacji podczas badania COMFORT-I; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa placebo – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (źródło: Verstovsek 2013b).....	86
Ryc. 16. Średni poziom hemoglobiny i płytek krwi u pacjentów leczonych ruksolitynibem i BAT podczas badania COMFORT-II; grupa ruksolitynibu – dane z obserwacji w fazie randomizowanej i przedłużonej, grupa BAT – dane z obserwacji w fazie randomizowanej (źródło: Cervantes 2013).....	88

Ryc. 17. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu I/II fazy ruksolitynibu w populacji pacjentów leczonych w ośrodku MD Anderson Cancer Center (MDACC). Leczeni ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną: (A) ogólna populacja pacjentów (B) populacja z grupy ryzyka wysokiego wg IPSS, (C) populacja z grupy ryzyka pośredniego-2 wg IPSS (źródło: Verstovsek 2012c).....	105
Ryc. 18. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu I/II fazy ruksolitynibu w populacji pacjentów leczonych w ośrodku MD Anderson Cancer Center (MDACC). Leczeni ruksolitynibem w zależności od stopnia zmniejszenia długości śledziony ($\geq 50\%$, $\geq 25\%$ do $< 50\%$, $< 25\%$). (źródło: Verstovsek 2012c).....	107
Ryc. 19. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (OS) w badaniu I/II fazy ruksolitynibu w populacji pacjentów leczonych w ośrodku Mayo Clinic Rochester. Leczeni ruksolitynibem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną: (A) ogólna populacja pacjentów, (B) subpopulacje w zależności od grupy ryzyka wg DIPSS-Plus.	108
Ryc. 20. Średnie dobowe dawki ruksolitynibu stosowane podczas badania I/II fazy w ośrodkach MD Anderson Cancer Center (MDACC) i Mayo Clinic Rochester (źródło: Verstovsek 2012c).....	109

PIŚMIENNICTWO

- ¹ [REDACTED] Ruksolitynib (Jakavi®) w mielofibrozie. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa. 2013.
- ² 16th Congress of the European Hematology Association (EHA) London, United Kingdom, June 9-12, 2011. Abstract Book. Haematologica. 2011 June; 96(supplement_2): 1-773.
- ³ 17th Congress of the European Hematology Association (EHA) Amsterdam, The Netherlands, June 14-17, 2012. Abstract Book. Haematologica. 2012 June; 97(supplement_1): 1-838.
- ⁴ 18th Congress of the European Hematology Association (EHA) Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013. Abstract Book. Haematologica. 2013 June; 98 (supplement_1): 1-857.
- ⁵ 53rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, San Diego, California, December 10-13, 2011. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁶ 54rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, Atlanta, December 8-11, 2012. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁷ American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁸ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- ⁹ Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. Ruxolitinib (Jakavi®) for myelofibrosis. January 14, 2013. <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-jakavi-myelofibro-fn-cgr.pdf> [dostęp: 29.10.2013].
- ¹⁰ Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. Exp Ther Med. 2013 Mar;5(3):927-931.
- ¹¹ 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.
- ¹² Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2013 Dec;98(12):1865-71.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013 Oct 30.
- ¹⁵ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-Term Outcomes Of Ruxolitinib Therapy In Patients With Myelofibrosis: 3-Year Update From COMFORT-I. Abstract 396. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ¹⁶ Cervantes F, Kiladjan JJ, Niederwieser D, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF). Abstract 801. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Expositi-

tion.. Atlanta, December 8-11, 2012. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]

¹⁷ Controlled Myelofibrosis Study With Oral Janus-associated Kinase (JAK) Inhibitor Treatment-II: The COMFORT-II Trial. Źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00934544?term=comfort-II&rank=1> [dostęp: 04.12.2013]

¹⁸ HYDROXYCARBAMID TEVA®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://leki.urpl.gov.pl/index.php> [dostęp: 29.10.2013]

¹⁹ Food and Drug Administration. Statistical review(s). Jakafi (ruxolitinib). Company: Incyte Corporation. Application no.: NDA 202192 NDA/BLA Serial Number: 212192/001. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000StatR.pdf [dostęp: 29.10.2013]

²⁰ European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report. Jakavi. International proprietary name: ruxolitinib. Procedure No. EMEA/H/C/002464. 19 April 2012. Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002464/WC500133226.pdf [dostęp: 10.12.2013]

²¹ 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.

²² Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A. et al. Evaluating the serial use of the myelofibrosis symptom assessment form for measuring symptomatic improvement: Performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011; 117 (21):4869-4877.

²³ Mesa RA, Schwager S, Radia D et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res*. 2009 Sep;33(9):1199-203.

²⁴ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807. Supplementary Appendix, Str. 11.

²⁵ EORTC Quality of Life. <http://groups.eortc.be/qol/quality-life-department> [dostęp: 04.11.2013]

²⁶ Osoba D, Zee B, Pater J et al. Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res*. 1994 Oct;3(5):353-64.

²⁷ Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W et al. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). *Ginekol Pol*. 2010, 81, 262-267.

²⁸ EORTC. Course on Quality of Life, Symptom Research and Patient Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials. 25-27 November 2009. Brussels, Belgium.

²⁹ FACIT measurement system. Questionnaires. Źródło: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> [dostęp: 09.12.2013]

³⁰ Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79.

³¹ Carter GC, Liepa AM, Zimmerman AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;112:Suppl:828. abstract.

³² PROMIS <http://www.nihpromis.org/default> [dostęp: 04.10.2013]

-
- ³³ Garcia SF, Cella D, Clauser SB et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: a patient-reported outcomes measurement information system initiative. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 10;25(32):5106-12.
- ³⁴ 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: 29.21.2013]
- ³⁵ 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: 29.21.2013]
- ³⁶ Food And Drug Administration. Jakafi®. Summary Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202192Orig1s000SumR.pdf [dostęp: 29.11.2013]
- ³⁷ Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000; 342 (17):1255-1265.
- ³⁸ Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1285-92.
- ³⁹ Jakavi®. Charakterystyka produktu leczniczego. Źródło: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 25.11.2013]
- ⁴⁰ Harrison C, Kiladjian J, Gisslinger H et al. Ruxolitinib Provides Reductions in Splenomegaly Across Subgroups: An Analysis of Spleen Response in the COMFORT-II Study. Oral presentation at the 53rd ASH Annual meeting and exposition, San Diego, CA, December 2011.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Harrison C, Kiladjian J, Al-Ali H et al. Health-Related Quality of Life and Symptoms in Myelofibrosis Patients Treated with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy. Oral presentation at the 53rd ASH Annual meeting and exposition, San Diego, CA, December 2011.
- ⁴³ Geyer H, Cannon K, Knight E, et al. Ruxolitinib in Clinical Practice for Therapy of Myelofibrosis: Single USA Center Experience Following FDA Approval. *Leuk Lymphoma*. 2013 May 7.
- ⁴⁴ Geyer H, Knight E, Barr K, et al. Ruxolitinib in clinical practice for therapy of myelofibrosis: single usa center experience after fda approval. 17th Congress of the European Hematology Association (EHA) Amsterdam, The Netherlands, June 14-17, 2012. Abstract Book. *Haematologica*. 2012 June; 97(supplement_1): 1-838.
- ⁴⁵ Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2011 Dec;86(12):1188-91
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ 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.
-

- ⁴⁸ Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Comparison of Outcomes of Advanced Myelofibrosis Patients Treated with Ruxolitinib (INCB018424) to Those of a Historical Control Group: Survival Advantage of Ruxolitinib Therapy. Abstract 793. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA, December 2011. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁴⁹ Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelo-fibrosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 13;365(15):1455-7.
- ⁵⁰ Tefferi A, Begna K, Hogan WJ, et al. Long-Term Outcome of Treatment with Ruxolitinib in Myelofibrosis. Abstract 1752. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA, December 2011. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁵¹ Andreoli A, Rey J, Dauriac C, et al. Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Analysis of 241 Patients Treated in Compassionate Use (French "ATU" program) by the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM). Abstract 2841. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁵² Barosi G, Agarwal M, Zweegman S, et al. An Individual Patient Supply Program for Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF). Abstract 2844. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁵³ Barosi G, Linardi C, Yehuda DB, et al. A ruxolitinib individual supply program for patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). Abstract 0787. 17th Congress of the European Hematology Association (EHA) Amsterdam, The Netherlands, June 14-17, 2012. Abstract Book. *Haematologica.* 2012 June; 97(supplement_1): 1-838.
- ⁵⁴ Nguyen HM, Perkins C, et al. FDA-Approved Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis: the Stanford Experience. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁵⁵ Vargas P, Karpovitch X, Alvarado M, et al. Compassionate Use Program (CUP) With Ruxolitinib In Patients With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), And Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF). Abstract B2007. 18th Congress of the European Hematology Association (EHA) Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013. Abstract Book. *Haematologica.* 2013 June; 98 (supplement_1): 1-857.
- ⁵⁶ Guzman P, Agreda G, Vargas P, et al. Safety Profile Of Ruxolitinib In Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis And Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis In a Compassionate Use Program (CUP) In Mexico. Abstract B2008. 18th Congress of the European Hematology Association (EHA) Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013. Abstract Book. *Haematologica.* 2013 June; 98 (supplement_1): 1-857.
- ⁵⁷ Harrison CN, Clark RE, Chacko J, et al. Response To Ruxolitinib In Patients With Intermediate-1, Intermediate-2 and High-Risk Myelofibrosis: Interim Results Of The UK Robust Trial. Abstract 2826. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&ved=0CEcQFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.incyte.com%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FASH%25202013_Harrison_ROBUST.pdf&ei=1-uuUuKtO4HoywOik4DADQ&usg=AFQjCNG_V8hwjTJTKAoK90ev6G-gCYtaKg&sig2=N-hkmKirpDFF3Yp170v-wA&bvm=bv.57967247,d.bGQ [dostęp: 06.12.2013]
- ⁵⁸ Jung CW, Shih LY, Xiao Z, et al. A Multinational, Open-Label Phase 2 Study Of Ruxolitinib In Asian Patients (Pts) With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera MF (PPV-MF), Or Post-Essential Thrombocythemia MF (PET-MF). Abstract 4086. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting

and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013].

⁵⁹ Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelofibrosis and Comparison With Best Available Therapy. Abstract 4055. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]

⁶⁰ Kvasnicka H, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Long-Term Intervention Effects On Bone Marrow Morphology In Mtelofibrosis: Patients Treated With Ruxolitynib And Best Available Therapy. Abstract S591. 18th Congress of the European Hematology Association (EHA) Stockholm, Sweden, June 13-16, 2013. Abstract Book. Haematologica. 2013 June; 98 (supplement_1): 1-857.

⁶¹ McMullin MF, Harrison C, Niederwieser D, et al. Anemia and the use of erythropoietic-stimulating agents (esas) with ruxolitinib in the comfort-ii study. Abstract 0385. 17th Congress of the European Hematology Association (EHA) Amsterdam, The Netherlands, June 14-17, 2012. Abstract Book. Haematologica. 2012 June; 97(supplement_1): 1-838.

⁶² McMullin MF, Harrison C, et al. The Use of Erythropoietic-Stimulating Agents (ESAs) with Ruxolitinib in Patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), and Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF). Abstarct 2838. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]

⁶³ Mesa R, Kantarjian H, Shields A, et al. Results using the modified myelofibrosis symptom assessment form (MFASF v2.0) in COMFORT-I: a randomized, double-blind phase III trial of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib vs placebo in myelofibrosis (MF). Asbtract 0912. 16th Congress of the European Hematology Association (EHA) London, United Kingdom, June 9-12, 2011. Abstract Book. Haematologica. 2011 June; 96(supplement_2): 1-773.

⁶⁴ 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.

⁶⁵ Mesa R, Verstovsek S, Gupta V, et al. Improvement in Weight and Total Cholesterol and Their Association with Survival in Ruxolitinib-Treated Patients with Myelofibrosis From COMFORT-I. Abstract 1733. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]

⁶⁶ Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, et al. Impact Of Ruxolitinib On The Natural History Of Patients With Primary Myelofibrosis: A Retrospective Comparison Of The DIPSS and The Comfort-2 Cohorts. Abstract 4066. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]

⁶⁷ Talpaz M, Hamburg S, Jamieson K, et al. Preliminary safety and efficacy from a phase II study of ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis with platelet counts of 50-100x10⁹/l. Abstract 0597. 17th Congress of the European Hematology Association (EHA) Amsterdam, The Netherlands, June 14-17, 2012. Abstract Book. Haematologica. 2012 June; 97(supplement_1): 1-838.

⁶⁸ Talpaz M, Paquette R, Afrin L, et al. Efficacy, Hematologic Effects, and Dose of Ruxolitinib in Myelofibrosis Patients with Low Starting Platelet Counts (50-100 x 10⁹/L): A Comparison to Patients with Normal or High Starting Platelet Counts. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. Asbtract 176. Atlanta, december 8-11, 2012. Źródło <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/> [dostęp: 06.12.2013]

- ⁶⁹ Vannucchi AM, Hagop K, Kiladjan JJ, et al. A Pooled Overall Survival Analysis of The COMFORT Studies: 2 Randomized Phase 3 Trials of Ruxolitinib For The Treatment of Myelofibrosis. Abstract 2820. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. New Orleans, december 7-10. Źródło: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html> [dostęp: 06.12.2013]
- ⁷⁰ Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J, et al. Adverse events and the return of myelofibrosis-related symptoms after treatment interruption or discontinuation in the COMFORT-I study. Abstract 0371. 17th Congress of the European Hematology Association (EHA) Amsterdam, The Netherlands, June 14-17, 2012. Abstract Book. Haematologica. 2012 June; 97(supplement_1): 1-838.
- ⁷¹ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;19(328):1490.
- ⁷² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.
- ⁷³ 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.
- ⁷⁴ Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. Blood. 1996; 88: 1013- 1018.
- ⁷⁵ EORTC. http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_qlq-c30_english.pdf [dostęp: 04.11.2013]